(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190578 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.18

(22) Дата подачи заявки
2019.08.19

(51) Int. Cl. ***C07D 417/10*** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 419/10 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
C07D 515/04 (2006.01)
C07D 515/14 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ KEAP1-Nrf2

(31) **62/719,978; 62/801,433; 62/823,450; 62/875,737; 62/881,639**
(32) **2018.08.20; 2019.02.05; 2019.03.25; 2019.07.18; 2019.08.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/047015**
(87) **WO 2020/041169 2020.02.27**
(88) **2020.04.02**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Барбей Дж. Кент, Чай Венин, Херст Гэвин С., Кройттер Кевин Д., Каммер Дэвид А., Макклур Келли Дж., Нисимура Рэйчел Т., Ших Эми Й., Венэйбл Дженнифер Д., Венкатесан Харихаран, Вэй Дзяньмэй (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения сультама, содержащие их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения, включая способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с взаимодействием KEAP1-Nrf2, таких как воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит.

202190578 A1

202190578 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567036EA/022

ИНГИБИТОРЫ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ KEAP1-Nrf2

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям сультама, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и способам их применения, включая способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с взаимодействием KEAP1-Nrf2.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было показано, что KEAP1 взаимодействует с Nrf2 (регулятором антиоксидантного ответа), что важно для уменьшения окислительного стресса. Активация Nrf2 является желательной, поскольку она приводит к координированным антиоксидантным и противовоспалительным ответам. Однако KEAP1 подавляет активацию Nrf2. Таким образом, существует интерес к ингибированию взаимодействия KEAP1 с Nrf2.

Более конкретно, ядерный фактор, связанный с эритроидом 2-фактор 2 (Nrf2), представляет собой основной транскрипционный фактор с лейциновой застежкой, содержащий семь функциональных доменов от Neh1 (гомология Nrf2-ECH) до Neh7. Neh1 представляет собой домен CNC-bZIP, который позволяет Nrf2 взаимодействовать с белком небольшой мышечно-апоневротической фибросаркомы (Maf), другими партнерами транскрипции и ДНК, в то время как Neh3, Neh4 и Neh5 связываются с другими коактиваторами для усиления экспрессии гена, нацеленного на Nrf2. Neh2 содержит два важных мотива, известных как DLG и ETGE, которые необходимы для взаимодействия между Nrf2 и его отрицательным регулятором KEAP1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1).

KEAP1 представляет собой адаптор субстрата для убиквитин-лигазы E3 на основе кулина, который связывается с Nrf2 в основных условиях и ингибирует транскрипционную активность Nrf2 посредством убиквитинирования и протеасомального разложения Nrf2. Домены KELCH гомодимера KEAP1 связываются с мотивами ETGE и DLG домена Nrf2-Neh2 в цитозоле. Под окислительным стрессом тиольная модификация цистеиновых остатков KEAP1 приводит к конформационному изменению KEAP1 и диссоциации Nrf2 от KEAP1, что предотвращает убиквитинирование Nrf2 и протеасомное разложение. Nrf2 затем перемещается в ядро и индуцирует антиоксидантный ответ путем связывания с ARE (антиоксидант-ответственным элементом) в промоторе генов антиоксидантов. Недавно было показано, что Nrf2 связывается с промоторными областями генов провоспалительных цитокинов (с ARE или без них) и ингибирует рекрутинг РНК Pol II, что приводит к ингибированию экспрессии генов цитокинов. Кроме того, Nrf2 отрицательно регулирует сигнализацию NF-kB, путь, вовлеченный в воспаление и апоптоз. Окислительный стресс и воспаление являются распространенными признаками многих заболеваний. Сигнальный путь Nrf2 играет решающую роль в антиоксидантных и противовоспалительных ответах, регулируя более 600 генов, многие

из которых связаны с иммунными заболеваниями. Доклинические и клинические данные показали терапевтический потенциал направленного воздействия на пути при нейронных, почечных, сердечно-сосудистых, респираторных, глазных, кожных и воспалительных заболеваниях кишечника. Активаторы Nrf2 также можно использовать для лечения других нейронных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС) (Mimoto, T. et al., Brain Research. 2012, 1446, 109-118) и атаксия Фридрейха.

В клинической практике диметилфумарат представляет собой малую молекулу с ковалентной связью, которая может активировать Nrf2 (среди прочих мишеней) посредством надежной модификации цистеиновых остатков в KEAP1, и утвержден в США для лечения рассеянного склероза (РС). Другая малая молекула, нацеленная на путь Nrf2 посредством ковалентной модификации KEAP1, бардоксолона метила, показала клиническую эффективность при хроническом заболевании почек (ХЗП) (Aleksunes, L.M., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 335, 2-12), хотя испытания фазы III завершались из-за нежелательных явлений. (Chin, M.P., et al., Am. J. Nephrol. 2014, 39, 499-508). Существует возрастающая совокупность доказательств, подтверждающих роль пути ARE KEAP1-Nrf2 в регуляции физиологических процессов, которые служат для ингибирования развития и прогрессирования множества заболеваний, поражающих почку (Shelton, L. M., et al., Kidney International 2013, 84, 1090-1095).

Несмотря на отмену бардоксолона метила в исследованиях фазы III ХЗП, это лекарственное средство прошло клинические исследования на пациентах с легочной артериальной гипертензией <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036970>, доступ к которым был получен 20 ноября 2017 г. Активация Nrf2 может участвовать в восстановлении миокарда и ремоделировании сердца и использоваться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая, помимо прочего, атеросклероз (Niture, S. K., et al., Free Radic. Biol. Med. 2014, 66, 36-44), гипертензию и сердечную недостаточность (Howden, R. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2013, 1-10), острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечные аритмии, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с уменьшенной фракцией выброса и диабетическую кардиомиопатию. (Jiang, S. et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets 2016, 20, 1413-1424).

Модуляция взаимодействия KEAP1-Nrf2 является привлекательным подходом при стратегиях вмешательства и предупреждения хронической обструктивной болезни легких(ХОБЛ) (Davies, T.G. et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 3991-4006). Данные свидетельствуют о том, что низкая активность Nrf2 в легких вносит вклад в патофизиологию ХОБЛ (Yamada, K., et al., BMC Pulmonary Medicine, 2016, 16, 27), вероятно, в связи с изменением равновесия между положительными и отрицательными регуляторами Nrf2. По сравнению с пометами дикого типа мыши с нокаутом Nrf2 демонстрируют более выраженное воспаление и активность нейтрофильной эластазы в бронхоальвеолярном лаваже и демонстрируют более высокую восприимчивость к

сигаретному дыму или индуцированной эластазой эмфиземе легких. И наоборот, делеция KEAP1 в легких активирует сигнализацию Nrf2 и ослабляет индуцированный сигаретным дымом острый окислительный стресс и воспаление у мышей (Boutten, A., et al., Trends Mol. Med. 2011, 17, 363-371). Молекулы, нацеленные на белок-белковое KEAP1-Nrf2 взаимодействие, могут лечить ХОБЛ и другие респираторные заболевания, такие как астма, легочный фиброз (Cho, H-Y., et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010, 244, 43-56, Adenuga, D. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010, 403, (3-4), 452-456) и эмфизему, индуцированную сигаретным дымом (Iizuka, T. et al., Genes to Cells, 2005, 10 (12) 1113-1125.

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), является неадекватным иммунным ответом на изменения окружающей среды и кишечную микробиоту в генетически предрасположенном фоне. Накопление данных как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях показывает, что окислительный стресс и дисфункция сигнализации Nrf2 участвуют в развитии ВЗК.

Повышенное содержание активных форм кислорода (АФК) и оксидативное повреждение было продемонстрировано в слизистой оболочке кишечника пациентов с ЯК или БК (Cracowski, J-L., et al., Am. J. Gastroenterol. 2002, 97, 99-103; Hatsugai, M., et al., J. Gastroenterol. 2010, 45, 488-500). С другой стороны, у субъектов с ВЗК уровни антиоксидантов слизистой оболочки кишечника снижены по сравнению с контрольными пациентами (Rezaie, A., et al., Dig. Dis. Sci. 2007, 52, 2015-2021; Kruidenier, L., et al., Aliment Pharmacol. Ther. 2002, 16, 1997-2015; Catarzi, S., et al., Inflamm. Bowel Dis. 2011, 17, 1674-84). Уровни антиоксидантов и биомаркеры окислительного стресса, как правило, коррелируют с тяжестью заболевания и степенью воспаления кишечника у пациентов с ВЗК. Многие из восстановленных антиоксидантов в ВЗК, включая глутатион, глутатион-S-трансферазу (GST), супероксиддисмутазу, каталазу, параоксоназу-1 и металлотионеин, регулируются Nrf2.

Полногеномные исследования ассоциаций связывают ассоциированные с ВЗК однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) с генами, участвующими в ответе на окислительный стресс (например, GPX1, GPX4, PARK7, BACH2, PRDX5, ADO, SLC22A4, LRRK2, NOD2, CARD9, HSPA6, DLD, UTS2 и PEX13) (Khor, B., et al. Nature 2011, 474(7351), 307-317), многие из которых являются генами, нацеленными на Nrf2, или регуляторами сигнализации Nrf2.

В соответствии с этими результатами мутация в промоторе гена Nrf2 снижает экспрессию Nrf2 и предрасположенность к ЯК в популяции японцев (Arisawa, T. et al. Hepato-Gastroenterology 2008, 55, 394-397). Кроме того, одним из самых сильных эпидемиологических наблюдений в области ВЗК является то, что курение сигарет защищает от развития ЯК (Cope, G. F., et al., Human Toxicol. 1987, 6, 189-193), и эффект связан с активацией Nrf2 заметной составляющей сигаретного дыма, монооксидом углерода (CO) (Onyiah, J. C. et al., Gut Microbes 2014, 5(2), 220-224).

Доклинические данные показывают, что Nrf2 играет важную роль в защите целостности кишечника и сохранении переносимости кишечной микробиоты. Было обнаружено, что мыши с нокаутом Nrf2 более восприимчивы к DSS-индуцированному колиту, со значительной потерей крипт по сравнению с мышами дикого типа. Повышенная тяжесть колита у мышей с нокаутом Nrf2 связана со сниженной экспрессией антиоксидантов/детоксифицирующих ферментов фазы II, включая гемоксигеназу-1 (HO-1), NAD(P)H-хинонредуктазу-1 (NQO1), UDP-глюкурозилтрансферазу 1A1 (UGT1A1) и глутатион-S-трансферазу Mu-1 (GSTM1), а также повышенной экспрессией провоспалительных генов, включая IL-1β, IL-6, IL-8, iNOS и COX-2 (Khor, T. O., et al., Cancer Res. 2006, 66 (24), 11580-11584). Кроме того, было показано, что кишечная микробиота активирует Nrf2, что приводит к индукции генов, нацеленных на Nrf2, таких как HO-1. Активация Nrf2/индукция HO-1 предотвращает колит, индуцированный кишечной микробиотой, у мышей с нокаутом IL-10 и усиленным бактериальным клиренсом (Onyiah, J. C., et al., Gastroenterology 2013, 144, 789-798). Недавно было показано, что нековалентный ингибитор низкомолекулярного белок-белкового взаимодействия (PPI) KEAP1-Nrf2 защищает клетки толстой кишки человека от индуцированного стрессом повреждения клеток in vitro и облегчает DSS-индуцированный колит у мышей (Lu, M. C., et al., Nature, Sci Rep. 2016, 6, 26585). Также было показано, что та же молекула смягчает LPS-индуцированные цитокины в сыворотке крови у мышей (TNFα, IFNγ, IL-6, IL-12, IL-17) (Jiang, Z-Y., et al., J. Med. Chem. 2015, 58 (16), 6410-6421).

Окислительный стресс приводит к повреждениям слизистого слоя в ЖК-тракте и бактериальной инвазии, что, в свою очередь, стимулирует иммунный ответ и инициирует ВЗК. Nrf2 может поддерживать гомеостаз слизистой оболочки путем защиты от оксидативного повреждения и провоспалительного ответа при ВЗК. Таким образом, фармакологическая активация сигнализации Nrf2 может представлять собой эффективную стратегию вмешательства при ВЗК человека (Almenier, H. A. et al., Fronteirs in Bioscience E4, 2012, 1335-1344).

Взаимодействие KEAP1-Nrf2 также задействовано при таких заболеваниях кожи, как псориаз (Kadam, D. P., et al., Ind. J. Clin. Biochem. 2010, 25(4), 388-392), и воспалительных заболеваниях глаз, таких как возрастная дегенерация макулы (Schimel, A. M. et al., Am. J. Pathol. 2011, 178, 2032-2043), эндотелиальная дистрофия роговица Фукса (FECD) (Bitar, M. S. et al., 2012, Invest. Ophthalmol. Visual Sci, 2012, 53 (9), 5806-5813), увеит и другие воспалительные заболевания глаз. В целом, активация Nrf2 может иметь потенциал для лечения воспалительных заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Кроме того, ингибиторы взаимодействия KEAP1-Nrf2, также кратко называемые в настоящем документе «ингибиторами KEAP1-Nrf2», рассматриваются как потенциальные для лечения других заболеваний (Abed, D. A. et al., Acta Pharmaceutica Sinica B, 2015, 5 (4), 285-299). Они предназначены для применения при лечении диабета 1 типа (Aleksunes, L.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 333 (1), 140-151), диабета 2 типа (Bitar, M. S. et al., Am. J. Phsiol. Endocrinol. Metab. 2011, 301 (6), E1119-1129; Rochette, L. et

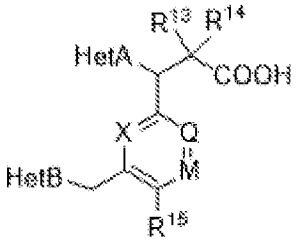
al., Biochimica et Biophysica Acta 2014, 1840 (9), 2709-2729, Bhakkiyalakshmi, E. et al., Pharmacol. Research 2015, 91, 104-114) и резистентности к инсулину (Houstis, N. et al., Nature, 2006, 440 (7086) 944-948), сепсис-индуцированного острого повреждения почек и острого повреждения почек (*см.* публикацию Shelton, 2013, приведенную выше), преэклампсии (Kweider, N. et al., Annals of Anatomy, 2014, 196, 268-277), горной болезни (Lisk, C. et al., Free Radical Biology and Medicine, 2013, 63, 264-273), дерматита и местных эффектов радиоактивного излучения (Schafer, M. et al., Genes and Development 2010, 24(10), 1045), иммуносупрессии из-за воздействия радиоактивного излучения (Kim, J.-H. et al., J. Clin. Investigation 2014, 124, 730-741), неалкогольного стеатогепатита (Shimozono, R. et al., Mol. Pharmacol. 2013, 84, 62-70; Chowdry, S. et al., Free Radical Biology and Medicine, 2010, 48, 357-371), вирусного гепатита, цирроза печени и индуцированного токсином заболевания печени, такого как индуцированное ацетаминофеном заболевание печени (*см.* публикацию Howden, 2013, приведенную выше).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и очистки, способам их применения в качестве ингибиторов KEAP1-Nrf2 и способам их применения в лечении заболеваний, расстройств и состояний, связанных с взаимодействием KEAP1-Nrf2. Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъекта, который страдает или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, связанное с взаимодействием KEAP1-Nrf2, с помощью соединений по настоящему изобретению или активных агентов по настоящему изобретению.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

Варианты осуществления данного изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



,

(I),

где

X представляет собой CH или N;

Q представляет собой CH или N;

M представляет собой CH или N;

где

если X представляет собой N, каждый из Q и M представляет собой CH;

если Q представляет собой N, каждый из X и M представляет собой CH; и

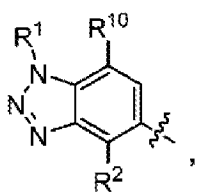
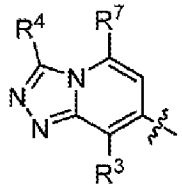
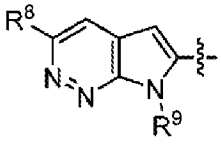
если M представляет собой N, каждый из X и Q представляет собой CH;

R^{15} представляет собой CH_3 или Cl;

R^{13} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

R^{14} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

HetA выбирают из группы, состоящей из


,

и

,

где

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_3-C_4циклоалкила, C_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, монозамещенного циклопропилом или циклобутилом;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^3 представляет собой H или C1-C4алкил;

R^4 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_1-C_4пергалогеналкила и C_3-C_4циклоалкила;

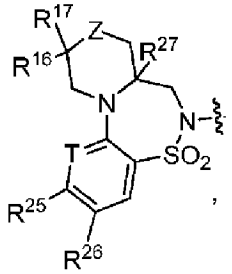
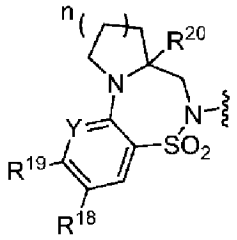
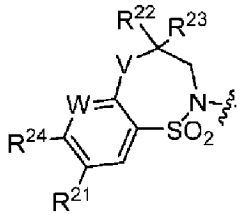
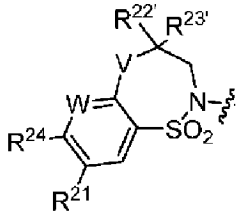
R^7 представляет собой H или C1-C4алкил;

R^8 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^9 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, -OC_3-C_4циклоалкила и -OC_1-C_4пергалогеналкила;

HetB выбирают из группы, состоящей из


,

,

и


,

где

Z выбирают из группы, состоящей из O, CH_2, NH и $N(CH_3)$;

T представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

W представляет собой CH или N;

V представляет собой O или $N(CH_3)$;

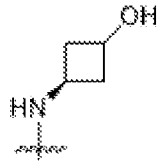
R^{16} представляет собой H или F;

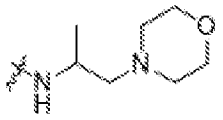
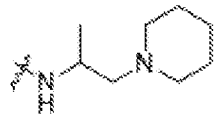
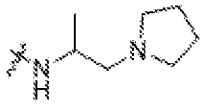
R^{17} представляет собой H или F;

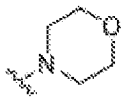
n равно 0, 1 или 2;

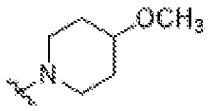
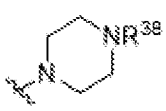
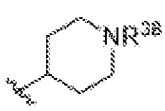
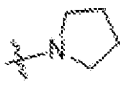
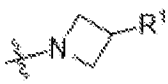
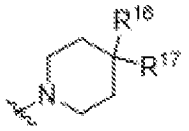
R^{18} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, $C(O)NH_2$, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

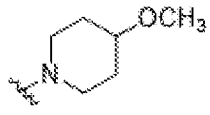
R^{19} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$;

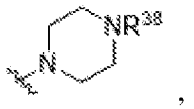
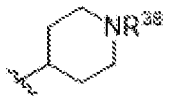
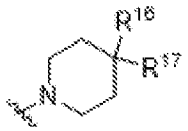
$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  , и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,

 ,  ,  ,  и  ; и

C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{20} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{21} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

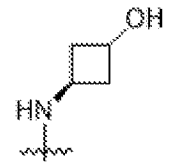
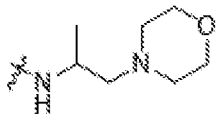
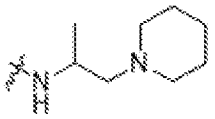
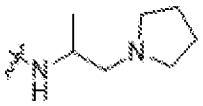
R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

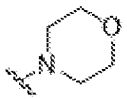
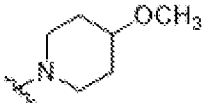
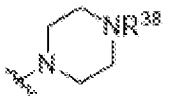
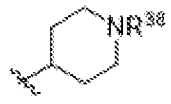
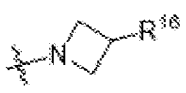
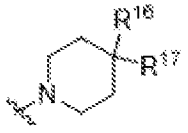
(a) функциональной группы  , где R выбирают из группы, состоящей из CH_2, NR^{38} и O, m равно 0 или 1, и p равно 0 или 1; или

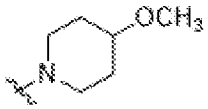
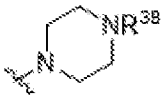
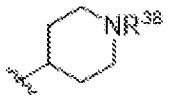
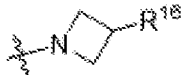
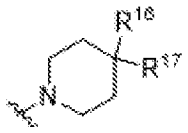
(b) функциональной группы  ;

$R^{22'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила, и

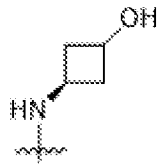
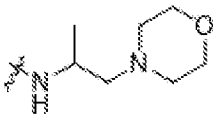
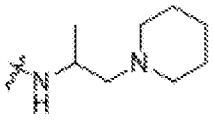
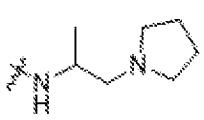
$R^{23'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила;

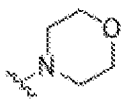
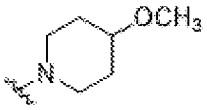
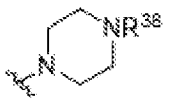
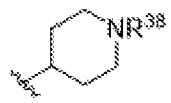
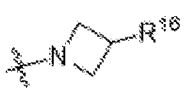
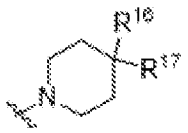
R^{24} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$; $C(O)(NH)C_3$-C_4циклоалкил-$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

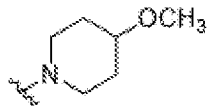
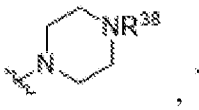
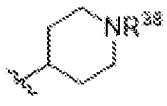
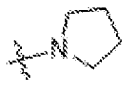
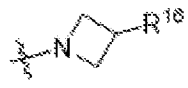
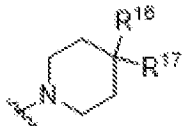
OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила;  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; и

C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{25} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$; $N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

-N(R^{38})C_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; и

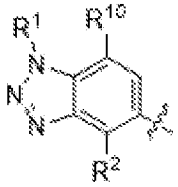
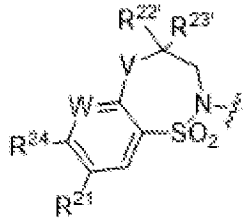
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)$NHCH_2CH_2OH$, -C(O)$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 и OH;

R^{26} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^{27} представляет собой H или C1-C4алкил;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4алкила;

R^{38} представляет собой H или C1-C4алкил;

при условии, что если HetA представляет собой  , то HetB не представляет собой  .

Иллюстративные варианты осуществления формулы (I) представляют собой соединения, выбранные из группы, состоящей из:

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-

диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3’-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-хлор-1’,1’-диоксидоспиро(циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((2-гидроксиэтил)амино-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((2-гидроксипропил)амино-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-гидрокси-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-метоксипропил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-метоксипропокси)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-((7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(бутиламино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7Н-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7Н-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-[3-[(4,4-диметил-1,1-диоксо-3Н-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-

(3-(((R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-4-этил-8-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-

диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты; и

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-5,5--диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'-(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((R-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((S-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((S)-1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо [2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3S*)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-дифтор-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-

метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты ;

(*R)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-

диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-

а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(6-(((S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-

фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-

2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2S,3*R)-3-(3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-

диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(2-гидроксиэтокси)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-

1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе термины «включающий», «содержащий», «состоящий из» используются в открытом, неограниченном значении.

Если не определено иное для особых случаев употребления, то термин «алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, а также группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными любому одному из вышеприведенных примеров. Термин «C_1-C_4алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода в цепи.

Термин «циклоалкил» означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов на карбоцикл. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:



Термин «галоген» или «галогено» означает хлор, фтор, бром или йод.

Термины «пергалогеналкил» или «галогеналкил» относятся к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. В настоящем документе термин «C_1-C_4 галогеналкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. Примеры «пергалогеналкил», «галогеналкил» групп включают в себя трифторметил (CF_3), дифторметил (CF_2H), монофторметил (CH_2F), пентафторэтил (CF_2CF_3), тетрафторэтил ($CHFCF_3$), монофторэтил (CH_2CH_2F),

трифторэтил (CH_2CF_3), тетрафтортрифторметилэтил ($CF(CF_3)_2$) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и приведенных в настоящем документе представлений, могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров.

Специалисты в данной области техники определят, что перечисленные или проиллюстрированные выше элементы циклоалкильных групп не являются исчерпывающими, и в рамках объема этих определенных терминов могут быть выбраны также дополнительные элементы.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или функциональная группа имеет один или более заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин «замещенный» применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью.

Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и некоторых вариаций или форм таких структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы, а также их смеси рассматриваются в рамках объема такой формулы. Соединения данного изобретения могут иметь один или более асимметрических центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (R)- или (S)-изомеров или их смесей. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более его энантиомерных форм, одной или более его диастереомерных форм и их смесей. Кроме того, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена также для обозначения любого из гидратов, сольватов, полиморфов и таких соединений и их смесей, даже если такие формы не указаны в явном виде.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (a) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COOH, включает ссылку на любую из следующих форм, например R-COOH(s), R-COOH(sol) и R-COO-(sol). В этом примере R-COOH(s) относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; R-COOH(sol) относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; и R-COO-(sol) относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из R-COOH, его соли

или любого другого вещества, которое дает R-COO- после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как «действие вещества на соединение формулы R-COOH», означает действие такого вещества на форму или формы соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как «реакция вещества с соединением формулы R-COOH», относится к реакции: (a) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такое вещество находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение R-COOH находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как R-COOH(водн.) и/или R-COO-(водн.), где нижний индекс «(водн.)» означает «водный» в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают в себя, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому специалисту в данной области.

Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число в обогащенной форме. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений по настоящему изобретению, в форме, превышающей природные количества, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, и ^{125}I соответственно. Такие меченные изотопами соединения используют при исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением ^{14}C), кинетики реакций (например, с применением ^{2}H или ^{3}H), для методик детекции или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата по тканям, или при

радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C, могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^{2}H), может обеспечить некоторые лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни in vivo или сниженной необходимой дозировки. Соединения данного изобретения, меченные изотопами, можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с меченными изотопами атомами.

Термин C_{n-m} алкил означает линейную или разветвленную алифатическую цепь с общим количеством N атомов углерода в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$.

Если одно и то же множество заместителей назначается различным группам, подразумевается, что специфическое отдельное назначение заместителя каждой из таких групп выполняется независимо по отношению к конкретному отдельному назначению заместителей остальным группам. В качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения, если каждая из групп Q и R может представлять собой H или F, выбор H или F для Q осуществляется независимо от выбора H или F для R, поэтому выбор назначения для Q не определяет или не обуславливает выбор назначения для R, или наоборот, если явно не указано иное. Иллюстративное перечисление пунктов формулы изобретения в этом отношении будет толковаться как «каждый из Q и R независимо представляет собой H или F», или «каждый из Q и R независимо выбирают из группы, состоящей из H и F».

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включено путем ссылки на соединение, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Такие термины, как «цвиттерион», «цвиттерионы», а также их синонимы «цвиттерионное (-ые) соединение (-я)», являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартные наборы определенных научных названий. В этой связи термину «цвиттерион» присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в Словаре химических объектов биологического интереса (ChEBI). Как по существу хорошо известно, цвиттерион или цвиттерионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин «внутренние соли». В других источниках эти соединения называются «диполярными ионами», хотя в некоторых источниках последний термин считается неправильным. В качестве конкретного примера аминоэтановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу H_2NCH_2COOH и в некоторых средах (в данном

случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона $^{+}H_3NCH_2COO^{-}$. Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов относятся к объему данного изобретения, как без труда определит специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединениям данного изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления данного изобретения. В настоящем документе отсутствуют дополнительные примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны специалисту в данной области.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного списка не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2, а заместитель $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4, эти обозначения относятся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1, а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1, а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2, а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2, а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4; а также эквивалентам каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию «$S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2, а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4» соответственно применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления данного изобретения содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в настоящем документе описано, что если заместитель $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3, то этот перечень относится к вариантам осуществления данного изобретения, для которых $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_1; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_2; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_3; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_3; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_2 и S_3;

$S_{пример}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3; и $S_{пример}$ представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Для краткости изложения, но не с целью ограничения, в настоящем документе соответственно применяется сокращенная терминология: «$S_{пример}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3». Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе.

Номенклатура «C_{i-j}», где j > i, используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления данного изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j, включая i и j. В качестве примера термин «C_{1-3}» относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), и вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3).

«Фармацевтически приемлемая соль» означает соль кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которое является нетоксичным, биологически переносимым или иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. См. по существу S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и подходят для контакта с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции.

Соединение формулы (I) может иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и вступать в соответствующие реакции с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Соединения формулы (I) могут содержать по меньшей мере один основный атом азота, поэтому желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей известной специалистам методике, например, обработкой

свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные.

Когда соединения формулы (I) содержат функциональную группу карбоновой кислоты, желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любому приемлемому способу, например, обработка свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящем документе в виде примеров, и любого другого основания и их смеси, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заместители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Иллюстративные примеры подходящих солей включают в себя органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиак, карбонаты, бикарбонаты, первичные, вторичные и третичные амины, а также циклические амины, такие как бензиламины, пирролидины, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-метилглюкамин и трометамин и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по настоящему изобретению, включая их фармацевтически приемлемые соли, отдельно или в комбинации (совокупно называемые «активным агентом» или «активными агентами»), по настоящему изобретению можно использовать в качестве ингибиторов KEAP1-Nrf2 в способах по изобретению. Такие способы модуляции взаимодействия KEAP1-Nrf2 включают использование эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KEAP1-Nrf2 используется у субъекта, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или он страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния,

связанного с взаимодействием KEAP1-Nrf2, например, описанные в настоящем документе. Симптомы или состояния заболевания подразумеваются включенными в объем понятия «заболевания, расстройства или медицинские состояния».

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам применения описанных в настоящем документе активных агентов для лечения субъектов, у которых диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или которые страдают от заболевания, расстройства или медицинского состояния, связанного с взаимодействием KEAP1-Nrf2. Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» относится к введению активного агента или композиции в соответствии с настоящим изобретением субъекту для получения эффективного терапевтического или профилактического благоприятного эффекта посредством модуляции взаимодействия KEAP1-Nrf2. Лечение включает обращение, улучшение, облегчение, ингибирование развития, уменьшение тяжести или предупреждение заболевания, расстройства или состояния или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, связанного с взаимодействием KEAP1-Nrf2. Термин «субъект» относится к млекопитающему пациенту, требующему такого лечения, такому как человек. Термин «ингибиторы» или «ингибитор» обозначает соединения, которые снижают, предупреждают, деактивируют, десенсибилизируют или выполняют понижающую регуляцию взаимодействия KEAP1-Nrf2.

В способах лечения в соответствии с изобретением эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением назначается субъекту, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния. Термин «эффективное количество» означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, которым необходимо такое лечение при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозировки активных агентов настоящего изобретения могут быть определены стандартными способами, например моделированием, исследованиями с повышением дозы или клиническими испытаниями с учетом стандартных факторов, таких как способ или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика вещества, степень тяжести и характер течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующий или текущий курс лечения субъекта, состояние здоровья и реакция субъекта на лекарственные средства, а также мнение лечащего врача. Для человека массой 70 кг иллюстративный диапазон подходящего количества дозировки составляет от около 1 до 1000 мг/сутки в одной или нескольких единицах дозирования (например, дважды в сутки, трижды в сутки, четыре раза в день или в зависимости от способа лечения).

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть

снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться долговременное периодическое лечение.

Кроме того, соединения данного изобретения предназначены для применения отдельно, в комбинации с одним или более из других соединений данного изобретения или в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения описанных ниже состояний. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в виде отдельной лекарственной формы вместе с по меньшей мере одним соединением настоящего изобретения, с активными агентами изобретения или включать их в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением. В иллюстративном варианте осуществления дополнительными активными ингредиентами являются те, которые известны или обнаружены как эффективные при лечении состояний, расстройств или заболеваний, связанных с взаимодействием KEAP1-Nrf2, такие как другой ингибитор KEAP1-Nrf2 или соединение, активное против другой мишени, связанные с конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Упомянутая комбинация компонентов может служить для повышения эффективности (например, путем включения в состав данной комбинации соединения, повышающего эффективность или активность агента в соответствии с настоящим изобретением), ослабления одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозировки активного агента в соответствии с настоящим изобретением.

Применительно к ингибированию мишени «эффективное количество» означает количество, достаточное для воздействия на взаимодействие KEAP1-Nrf2.

Активные агенты настоящего изобретения предусмотрены для самостоятельного использования или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций изобретения. В состав соответствующей целям изобретения фармацевтической композиции входит эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, обычно используемые в фармацевтических композициях, представляют собой вещества, которые являются нетоксичными, биологически переносимыми и иным образом биологически подходящими для введения субъекту, такие как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента, а также совместимое с этим агентом. Примеры таких эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением фармацевтически приемлемых эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или

доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции могут быть получены для любого одного из множества способов введения, таких как внутривенная инфузия, местное нанесение или пероральное введение. Предпочтительно композиции могут быть получены для перорального введения.

Для перорального введения активные агенты изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток, капсул или гранул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения активные агенты могут быть смешаны с получением дозы, например, для человека массой 70 кг, от около 1 до около 1000 мг/день, предназначенной для приема за один или множество раз, в качестве иллюстративного диапазона.

Таблетки для перорального введения могут включать в себя активный (-ые) компонент (-ы), смешанный (-ые) с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, агенты для улучшения распадаемости таблеток, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Иллюстративные примеры жидких эксципиентов для перорального введения могут включать в себя этанол, глицерин, воду и т. п. Примеры агентов для улучшения распадаемости таблеток включают крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмала натрия гликолят, микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы или капсулы из (гидроксипропил)метилцеллюлозы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активный (-е) компонент (-ы) может (могут) быть смешан (-ы) с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые

эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты данного изобретения также можно вводить неперорально образом. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория, клизмы или пены. В случае композиций для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное введение, агенты изобретения могут быть приготовлены в виде стерильных водных растворов или суспензий с добавлением соответствующих буферных растворов до получения требуемых значений pH и изотоничности, либо в виде парентерально приемлемого масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Подобные лекарственные формы могут быть приготовлены в виде однодозовой формы, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в виде многодозовой формы, такой как флаконы, из которых может быть отобрано требуемое количество препарата, или в твердой форме или форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления композиций для инъекций. Типичные дозы для инфузии находятся в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин агента в виде смеси с фармацевтическим носителем в течение промежутка времени от нескольких минут до нескольких дней.

Для местного применения агенты могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,01% до около 20% лекарственного средства в несущей среде, предпочтительно 0,1-10%. В другом способе введения агенты изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Альтернативно в способах данного изобретения активные агенты могут быть введены путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде спрея, содержащего также соответствующий носитель.

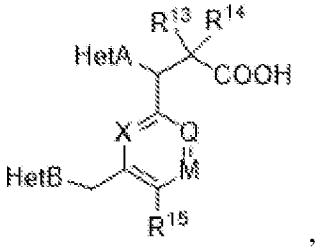
В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, связанного с взаимодействием KEAP1-Nrf2, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества активного агента.

В некоторых вариантах осуществления способа изобретения заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона и язвенный колит.

В других вариантах осуществления данного изобретения предложен способ

модуляции взаимодействия KEAP1-Nrf2, в том числе когда взаимодействие KEAP1-Nrf2 происходит у субъекта, включающий воздействие KEAP1-Nrf2 на эффективное количество по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по изобретению.

Варианты осуществления данного изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



(I),

где

X представляет собой CH или N;

Q представляет собой CH или N;

M представляет собой CH или N;

где

если X представляет собой N, каждый из Q и M представляет собой CH;

если Q представляет собой N, каждый из X и M представляет собой CH; и

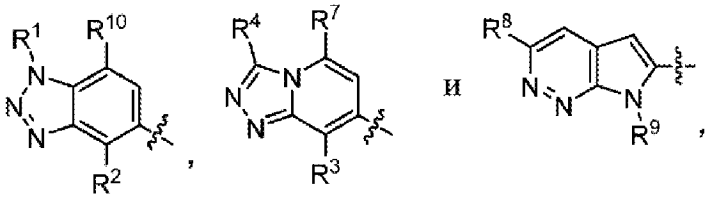
если M представляет собой N, каждый из X и Q представляет собой CH;

R^{15} представляет собой CH_3 или Cl;

R^{13} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

R^{14} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

HetA выбирают из группы, состоящей из



где

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_3-C_4циклоалкила, C_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, монозамещенного циклопропилом или циклобутилом;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^4 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_1-C_4пергалогеналкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^7 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

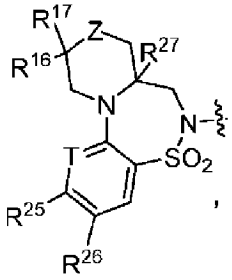
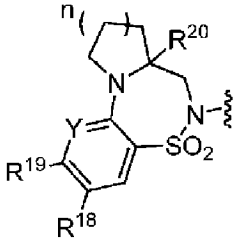
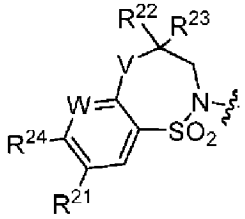
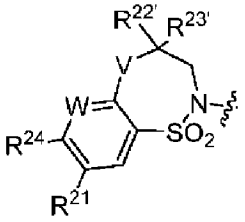
R^8 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^9 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, -OC_3-C_4циклоалкила и -OC_1-

C_4пергалогеналкила;

HetB выбирают из группы, состоящей из




и


,

где

Z выбирают из группы, состоящей из O, CH_2, NH и $N(CH_3)$;

T представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

W представляет собой CH или N;

V представляет собой O или $N(CH_3)$;

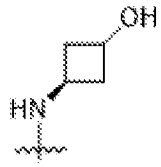
R^{16} представляет собой H или F;

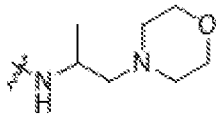
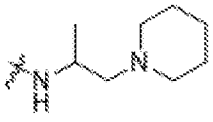
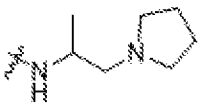
R^{17} представляет собой H или F;

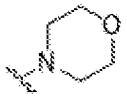
n равно 0, 1 или 2;

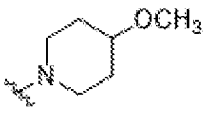
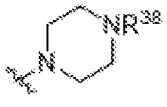
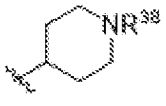
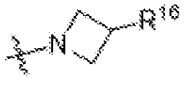
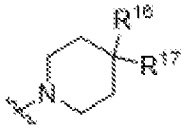
R^{18} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, $C(O)NH_2$, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

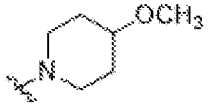
R^{19} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$;

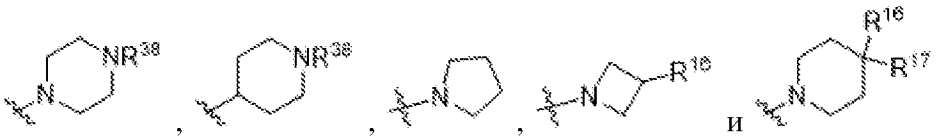
$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  , и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,



C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ и OH;

R^{20} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{21} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

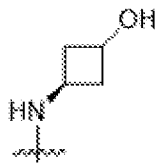
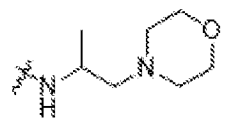
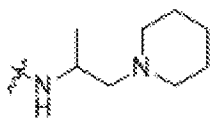
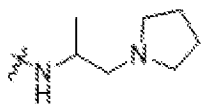
R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

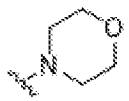
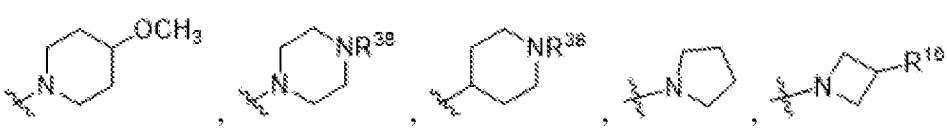
(a) функциональной группы  , где R выбирают из группы, состоящей из CH$_2$, NR^{38} и O, m равно 0 или 1, и p равно 0 или 1; или

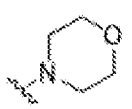
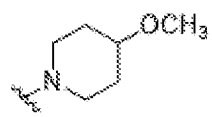
(b) функциональной группы  ;

$R^{22'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила, и

$R^{23'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила;

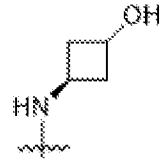
R^{24} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; C(O)NH$_2$; C(O)(NH)C_3-C_4циклоалкила; N(R^{38})C_1-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH$_3$, -O(CH$_2$)$_3$OH, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила;  ,  ;

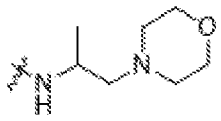
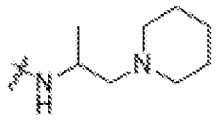
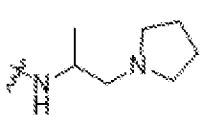
-N(R^{38})C_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, -OCH$_3$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила,  ,  , 

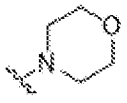
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ и OH;

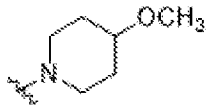
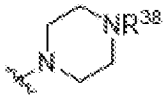
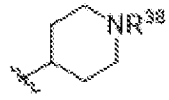
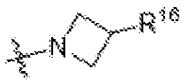
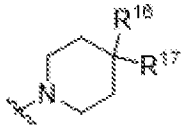
R^{25} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; C(O)NH$_2$;

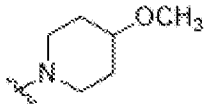


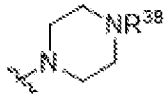
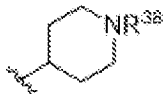
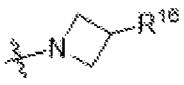
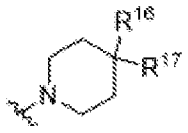
N(R^{38})C_1-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила; ;


; 
; 
; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH$_3$, -O(CH$_2$)$_3$OH, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  ;

-N(R^{38})C_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, -OCH$_3$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила,  ,  ,

 ,  ,  ,  и  ; и

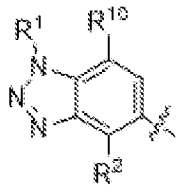
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ и OH;

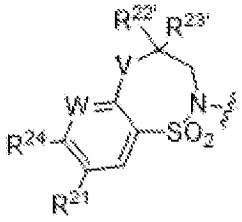
R^{26} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^{27} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

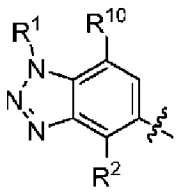
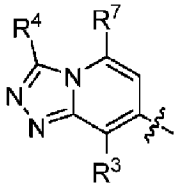
R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4алкила;

R^{38} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

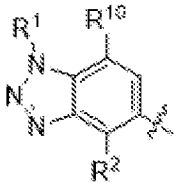
при условии, что если HetA представляет собой  , то HetB не

представляет собой  .

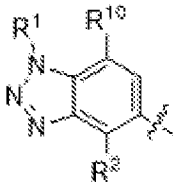
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

 или  .

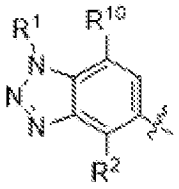
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

 .

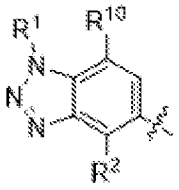
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

 , R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-C_4алкил.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

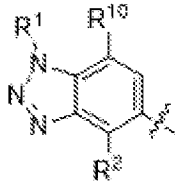
 , R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

 , R^1 представляет собой C_1-C_2алкил, R^{10} представляет собой H и R^2

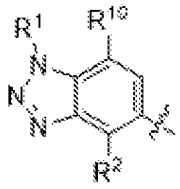
представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



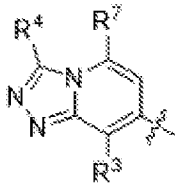
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



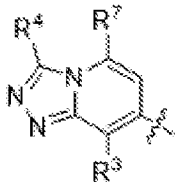
, R^1 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



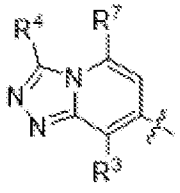
.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



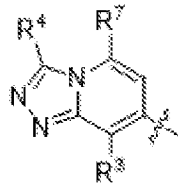
и R^4 представляет собой C_1-C_4алкил или C_1-C_4пергалогеналкил.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



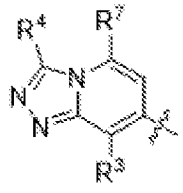
и R^4 представляет собой C_1-C_4пергалогеналкил.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



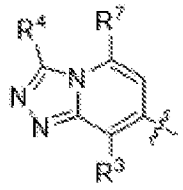
и R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



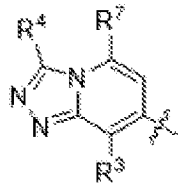
и R^4 представляет собой CF_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



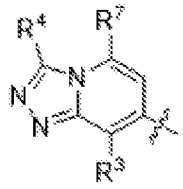
, R^4 представляет собой C_1-C_4пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_4алкил и R^7 представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



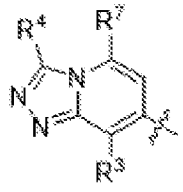
, R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_4алкил и R^7 представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_2алкил и R^7 представляет собой H.

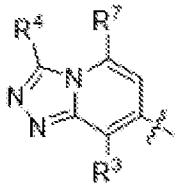
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой

CH_3 и R^7 представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3 и R^7 представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где X представляет собой N.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где X представляет собой CH.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где Q представляет собой N.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где Q представляет собой CH.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где M представляет собой N.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где M представляет собой CH.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{15} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{15} представляет собой Cl.

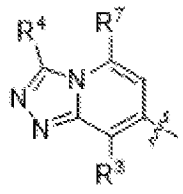
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{13} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

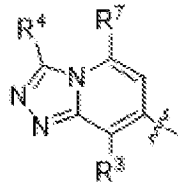
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H;

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



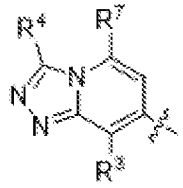
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H и X представляет собой N.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



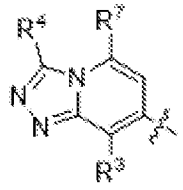
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N и R^{15} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



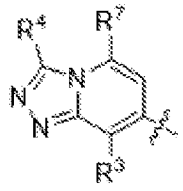
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

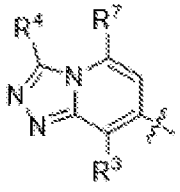
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H и X представляет собой CH.

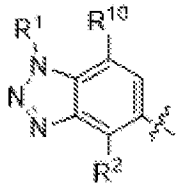
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения

представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



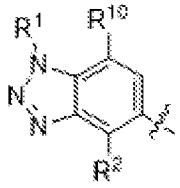
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH и R^{15} представляет собой Cl.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



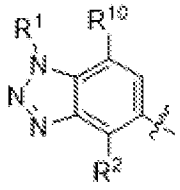
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3 и X представляет собой N.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



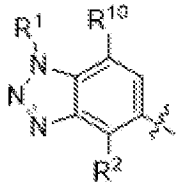
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3., R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



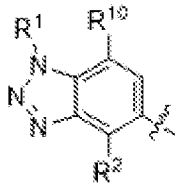
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой N и R^{15} представляет собой Cl.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой



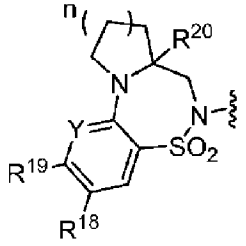
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetA представляет собой

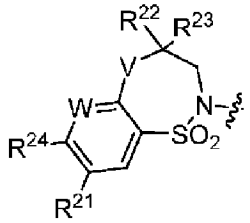


, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой CH и R^{15} представляет собой Cl.

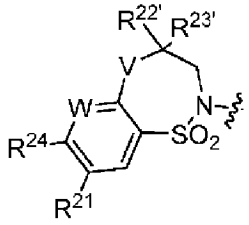
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB выбирают из группы, состоящей из



,

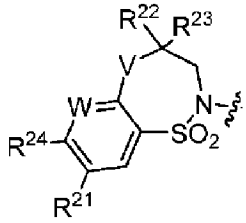


и

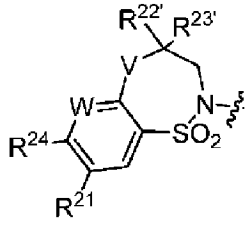


.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB выбирают из группы, состоящей из

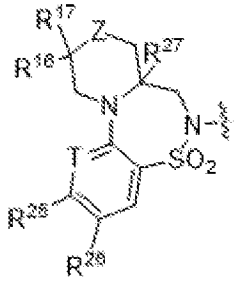


и



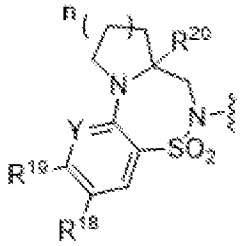
.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



.

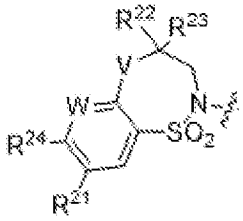
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



.

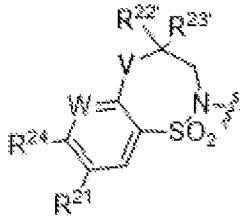
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения

представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



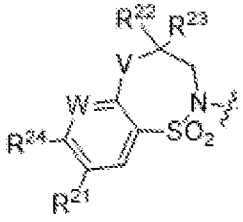
.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



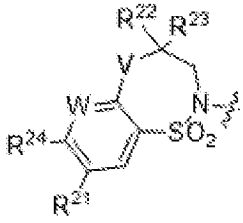
.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



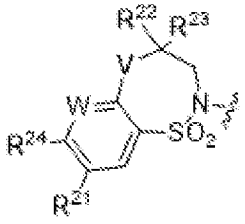
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой CH_2 или O, m равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



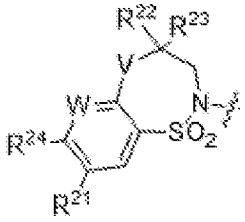
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



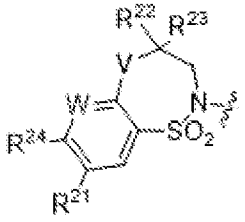
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1 и p равно 1.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой



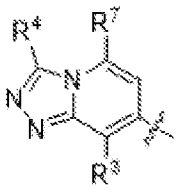
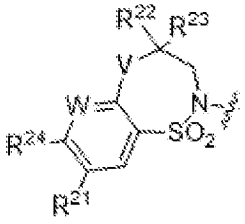
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой C_1-C_4алкил и R^{14} представляет собой C_1-C_4алкил.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где HetB представляет собой

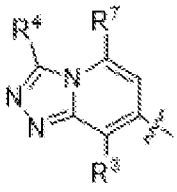
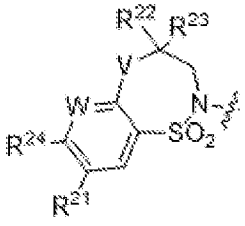


, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

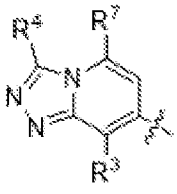
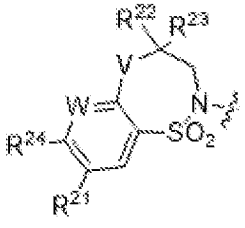
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

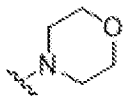
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

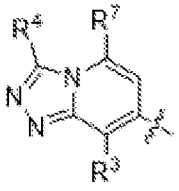
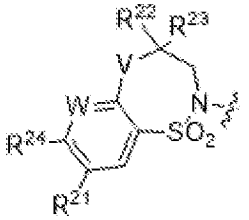
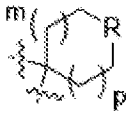
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CHF_2, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой CH, W представляет собой N, R^{24} представляет собой H, R^{21} представляет собой H, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

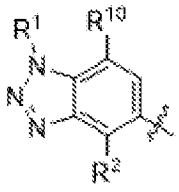
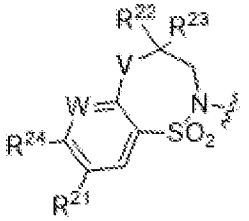
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы


, где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3, R^{14} представляет собой CH_3 и R^{24} представляет собой OC_2-C_4алкил или OC_2-C_4алкил, замещенный  .

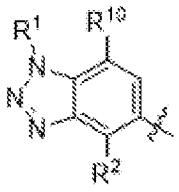
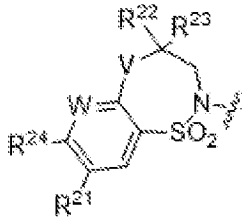
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^2 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

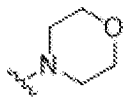
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из циклопропила и циклобутила.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{18} представляет собой OC_1-C_4алкил, замещенный одним из -OH, $-N(R^{36})R^{37}$ и  .

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{18} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

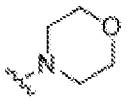
Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{18} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из $C(O)NHCH_2CH_2OH$ и OH.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{24} представляет собой OC_1-C_4алкил, замещенный одним из -OH, $-N(R^{36})R^{37}$ и  .

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{24} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{24} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из $C(O)NHCH_2CH_2OH$ и OH.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{25} представляет собой OC_1-C_4алкил,

замещенный одним из -OH, $-N(R^{36})R^{37}$ и  .

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{25} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^{25} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из $C(O)NHCH_2CH_2OH$ и OH.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I), выбранные из группы, состоящей из

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-

(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-

диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3’-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5’-метил-1’,1’-диоксидо-5’H-спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5’-метил-1’,1’-диоксидо-5’H-спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксиэтил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксипропил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-гидрокси-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-метоксипропил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-метоксипропокси)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-((7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(бутиламино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо3-(3-((7’-(((*S)-4-

гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты; и

(3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I), выбранные из группы, состоящей из

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(3-гидроксипропокси)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2’-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(3-гидроксипропокси)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2’-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(3-гидроксипропокси)-1’,1’диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2’-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-

3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения

представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения

представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-

метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'Н-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'Н-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'Н-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-

циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксиэтил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксипропил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-гидрокси-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7'-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7'-((3-метоксипропокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7'-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-((7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-

1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(бутиламино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-

5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты; и

(3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7Н-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7Н-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-[3-[(4,4-диметил-1,1-диоксо-3Н-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-

(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-4-этил-8-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-

диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты; и

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-5,5--диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-

f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’-(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((R-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((S-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-

2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-

ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения

представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный иллюстративный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где соединение представляет собой

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

Аббревиатуры и сокращения, используемые в настоящем документе, включают в себя перечисленные в Таблице 1.

Таблица 1. Таблица сокращений

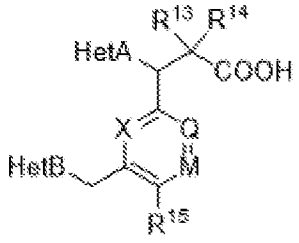
Сокращение	**Термин**
Ac	Ацил или ацетил
ACN или MeCN	Ацетонитрил
AcOH, HOAc	Уксусная кислота

AcOK или KOAc	Калия ацетат
Ar	аргон;
B_2Pin_2	Бис(пинаколато)дибор
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
BF_3-Et_2O	Диэтилэфират трифторида бора
Boc	трет-Бутилкарбамоил
Boc_2O	Ди-трет-бутилдикарбонат
уш.	Уширенный
t-BuOK или KtOBu	Натрия трет-бутоксид
КСК	Камфорсульфоновая кислота
dccp•2HBF_4	1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропан-бис(тетрафторборат)
ДБАД	Ди-трет-бутилазодикарбоксилат
DBU	1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL-H	Диизобутилалюминия гидрид
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
ДМФА	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPF	1,1'-Ферроцендиилбис(дифенилфосфин)
EtOAc	этилацетат
EtOH	Этанол
ИЭР	Ионизация электрораспылением
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфат, N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминия гексафторфосфата N-оксид
Катализатор Херрмана	транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил]дипалладий(II)

ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
$iPrNH_2$	Изопропиламин
Предкатализатор G3 Josiphos Pd(0)	Метансульфонат {(R)-1-[(Sp)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфин}[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II)
ЖХМС:	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
ЛАГ	Гидрида лития-алюминия
LDA	Диизопропиламид лития
LG	Уходящая группа
m/z	Отношение массы к заряду
MeOH	Метанол
MeI	Метилйодид
МС:	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил *трет*-бутиловый эфир
NaOAc	Ацетат натрия
NaOMe	Метоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
OM	O-CH3S(O)2
OTf или трифлат	CF_3 S(O)2O−
OTs	O-S(O)2-p-CH3-C6H5
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	Бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0)
$Pd_2(dba)_3$	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1’-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
$Pd(dppf)Cl_2$-CH2Cl2	Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Палладий(II)бис(трифенилфосфин)дихлорид
$Pd(PPh_3)_4$	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1′-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
$P(1\text{-}nap)_3$	Три-1-нафтилфосфин
$Pd(OAc)_2$	ацетат палладия (II)
$P(o\text{-}tol)_3$	Три-(*о*-толил)фосфин

PG	Защитная группа
$POBr_3$	Фосфора(V) оксибромид
$[Rh(COD)Cl]_2$	Димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I)
RockPhos Pd G3	Метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II)
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
Me_3Si	Триметилсилил
TMSCN	Триметилсилилцианид
TBAF	Тетра-н-бутиламмония фторид
TBAB	Бромид тетрабутиламмония
TBS	*Трет*-бутилдиметилсилил
TBSCl	*Трет*-бутилдиметилсилилхлорид
TBSOTf	*Трет*-бутилдиметилсилилтрифлат
TEA или Et_3N	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
TFAA	Трифторуксусный ангидрид
тозил	*п*-Толуолсульфонил
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
tol-BINAP	2,2′-бис(ди-п-толилфосфино)-1,1′-бинафтил
X-Phos	2-Дициклогексилфосфино-2’,4’,6’-триизопропилбифенил
X-Phos Pd G2	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)
$Zn(CN)_2$	Цианид цинка

Иллюстративные соединения, используемые в способах настоящего изобретения, описаны ниже со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза («схемы») и конкретные примеры их получения. Соединения формулы (I)



(I)

синтезируют в соответствии со схемами. Для иллюстрации, но не для ограничения,

соединения в соответствии с данным изобретением получают в соответствии со следующими общими процедурами получения, приведенными на схемах 1-12. Как будет очевидно средним специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом так, чтобы желаемые заместители можно было провести через схему реакции с защитой или без нее (в зависимости от ситуации) с получением желаемого продукта. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на требуемый заместитель.

Если не указано иное, все переменные на схемах 1-12 определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I). Следующие общие признаки, касающиеся температур реакции, защитных групп PG, уходящих групп LG и заместителя R^{35}, относятся, в соответствующих случаях, ко всем схемам 1-12.

Если не указана температура или температурный диапазон, следует понимать, что реакция проводится при комнатной температуре.

Термин PG в следующих схемах представляет собой защитную группу, такую как ацетил (Ac) или трет-бутилдиметилсилил (TBS).

Условия для защиты спирта в виде ацетила включают в себя обработку спирта (i) ацетилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIPEA или пиридин, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как дихлорметан, DMF или THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около комнатной температуры, при которой может быть необязательно добавлен DMAP, или (ii) уксусным ангидридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIPEA или пиридин, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как дихлорметан, DMF или THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около комнатной температуры, причем можно необязательно добавлять DMAP. Эти условия называют «условиями защиты ацетила». Условия удаления ацетильной группы включают в себя использование основания, такого как карбонат калия, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как THF, метанол, этанол, вода или их смеси. Эти условия снятия защиты называются «условиями снятия защиты с ацетильной группы».

Другие условия для защиты спирта полагаются на его защиту в виде эфира TBS путем связывания спирта с TBS-Cl или TBS-OTf в присутствии основания, такого как имидазол, 2,6-лутидин, триэтиламин, DIPEA или пиридин, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как дихлорметан, DMF или THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около комнатной температуры, причем можно необязательно добавлять DMAP. Эти условия называют «условиями защитной группы TBS». Группу TBS удаляют с помощью (i) TBAF в растворителе, таком как THF или DMF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 70°C или (ii) HCl или CSA в реакционной среде, содержащей растворители, такие как THF, этанол, метанол, вода или их смеси, при температуре в диапазоне от около 0°C до около комнатной температуры. Эти условия

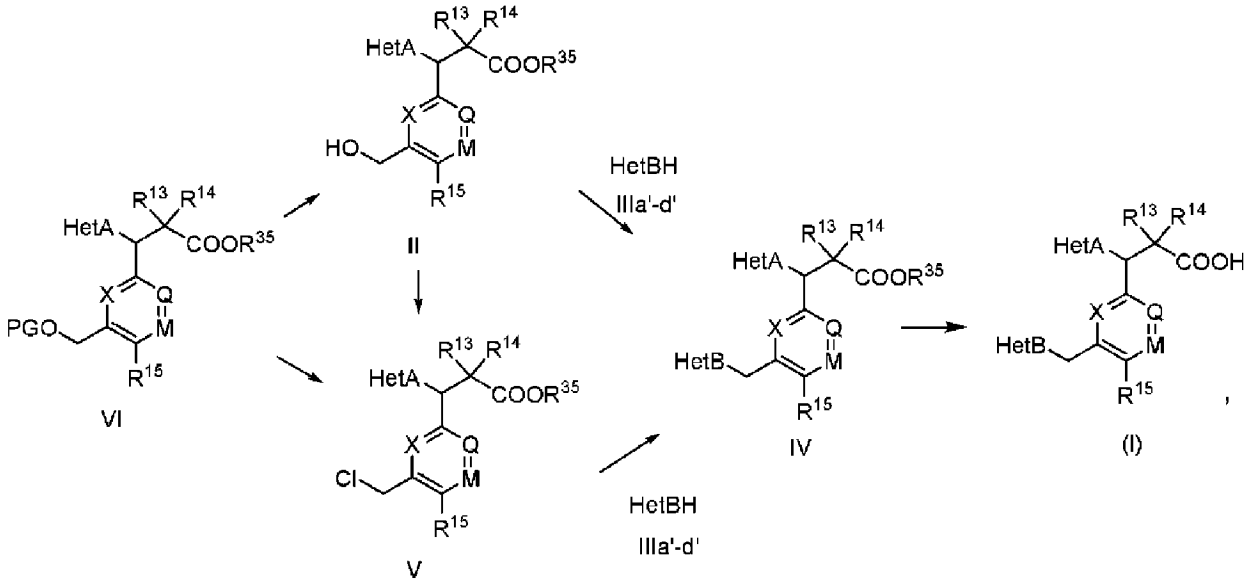
снятия защиты называются «условиями снятия защитной группы TBS».

R^{35} определен как C_1-C_4алкил.

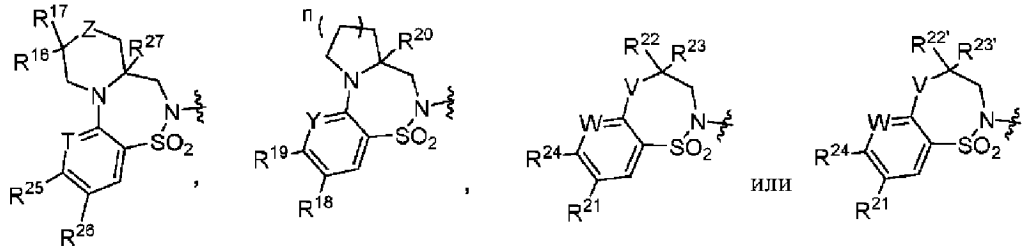
Термин LG относится к уходящей группе. Примеры уходящих групп включают I, Cl, Br, OM и OT.

Если необходимы изомерно чистые образцы, изомерные смеси соединений, синтезированных по схеме 1, могут быть разделены хиральной СФХ или ВЭЖХ.

Схема 1

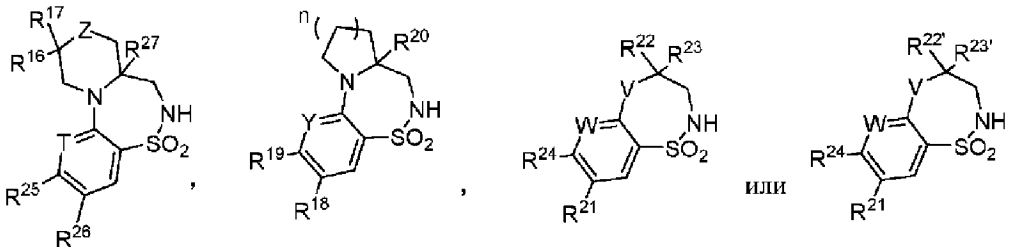


где HetB представляет собой



IIIa IIIb IIIc или IIId

и HetBH представляет собой

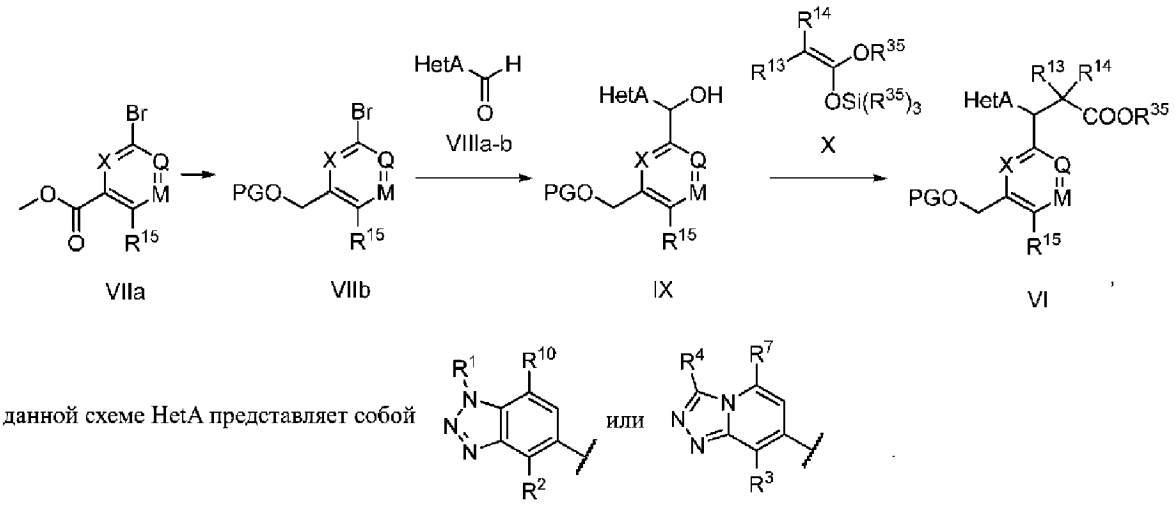


IIIa' IIIb' IIIc' или IIId'

Как показано на схеме 1, соединение II превращают в соединение IV путем его сочетания с одним из соединений IIIa'-d' (HetBH) в условиях реакции Мицунобу. Эту реакцию Мицунобу проводят с применением диизопропилазодикарбоксилата или ди-*трет*-бутил-азодикарбоксилата в присутствии трифенилфосфина или трифенилфосфина

на твердой подложке в реакционной среде, обеспечиваемой такими растворителями, как THF, DMF, дихлорметан или их смеси, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Эти условия называют «условиями реакции Мицунобу». Соединение IIIa' получают, как показано на схемах 10a и 12a, соединение IIIb' получают, как показано на схемах 10b и 12b, соединение IIIc' получают, как показано на схеме 10c, а соединение IIId' получают, как показано на схеме 10d. Соединение V превращают в соединение IV путем его сочетания с одним из соединений IIIa'-d' (HetBH) в реакции алкилирования. Эту реакцию алкилирования проводят с использованием основания, такого как гидрид натрия или *трет*-бутоксид калия, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как THF или DMF. Альтернативно соединение IV получают так, как показано на схеме 3b. Соединение IV превращают в соединение (I) в условиях реакции гидролиза с использованием водного раствора NaOH или LiOH в реакционной среде, содержащей такие растворители, как вода, THF, 1,4-диоксан, метанол, этанол или их смеси, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Эти условия называют «условиями основной реакции гидролиза», соединение VI (PG представляет собой Ac) превращают в соединение II в условиях снятия защиты с ацетильной группы. Альтернативно соединение II получают таким образом, как показано на схеме 3b. Соединение VI (PG представляет собой TBS) превращают в соединение V путем обработки хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, с DMF или без него, в качестве добавки в реакционную среду, содержащую такие растворители, как дихлорметан или дихлорэтан, с получением соединения V. Соединение VI получают, как показано на схемах 2, 3b и 4.

Схема 2

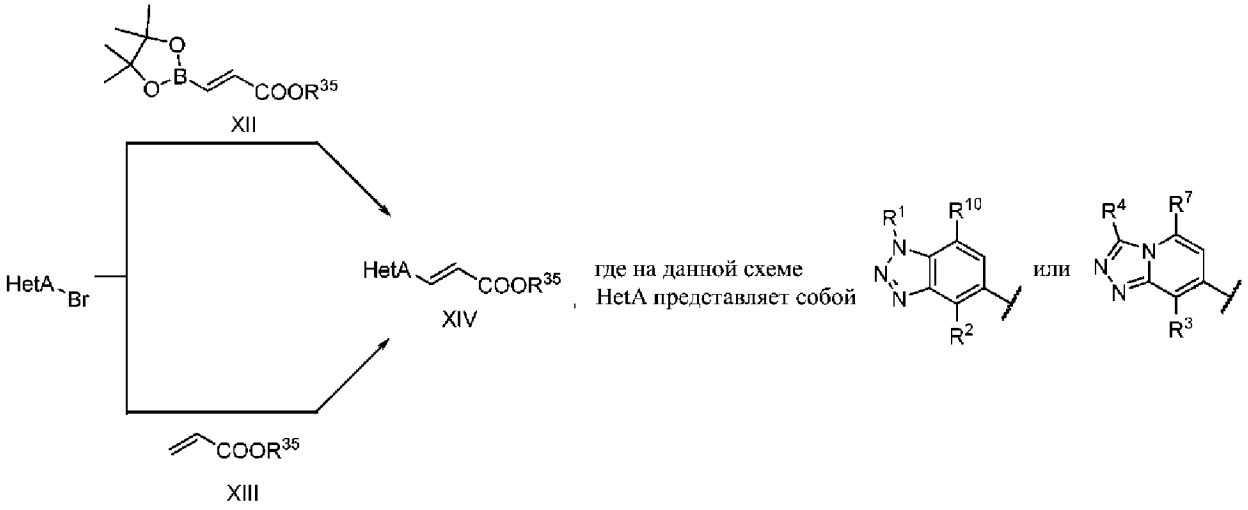


где на данной схеме HetA представляет собой или

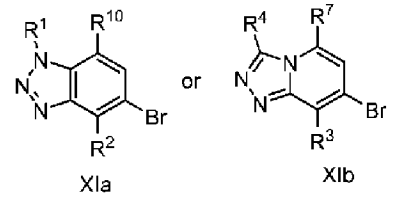
Как показано на схеме 2, соединение VIIa превращают в соединение VIIb с помощью двухстадийного процесса. Первой стадией этого двухстадийного процесса является восстановление бензоата VIIa до бензилового спирта (структура не показана) восстанавливающим агентом, таким как $LiAlH_4$, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 15°C.

Вторая стадия данного двухстадийного протокола представляет собой защиту бензилового спирта в виде простого эфира TBS в условиях защиты TBS. Соединение VIIb превращают в соединение IX путем первоначальной обработки соединения VIIB реагентом, таким как *н*-бутиллитий, при низкой температуре, такой как около -78°C, в реакционной среде, содержащий растворитель, такой как THF, для получения литийорганического промежуточного соединения (структура не показана), затем это литийорганическое промежуточное соединение обрабатывают соединением VIIIa (полученным, как показано на схемах 4 и 9) или VIIIb (полученным, как показано на схеме 5) с образованием соединения IX. Соединение IX превращают в соединение VI путем сочетания с силилкетенацеталем X с использованием трихлорацетонитрила в присутствии добавок DBU и трифторметансульфонамида в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как ацетонитрил, при температуре от около комнатной температуры до около температуры кипения реакционного растворителя с обратным холодильником. Альтернативно это сочетание также может быть достигнуто с использованием соединения X и реагента, такого как BF_3-Et_2O или $TiCl_4$, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как дихлорметан. Соединение XIV также получают с другой группой HetA, как показано на схеме 8.

Схема 3a



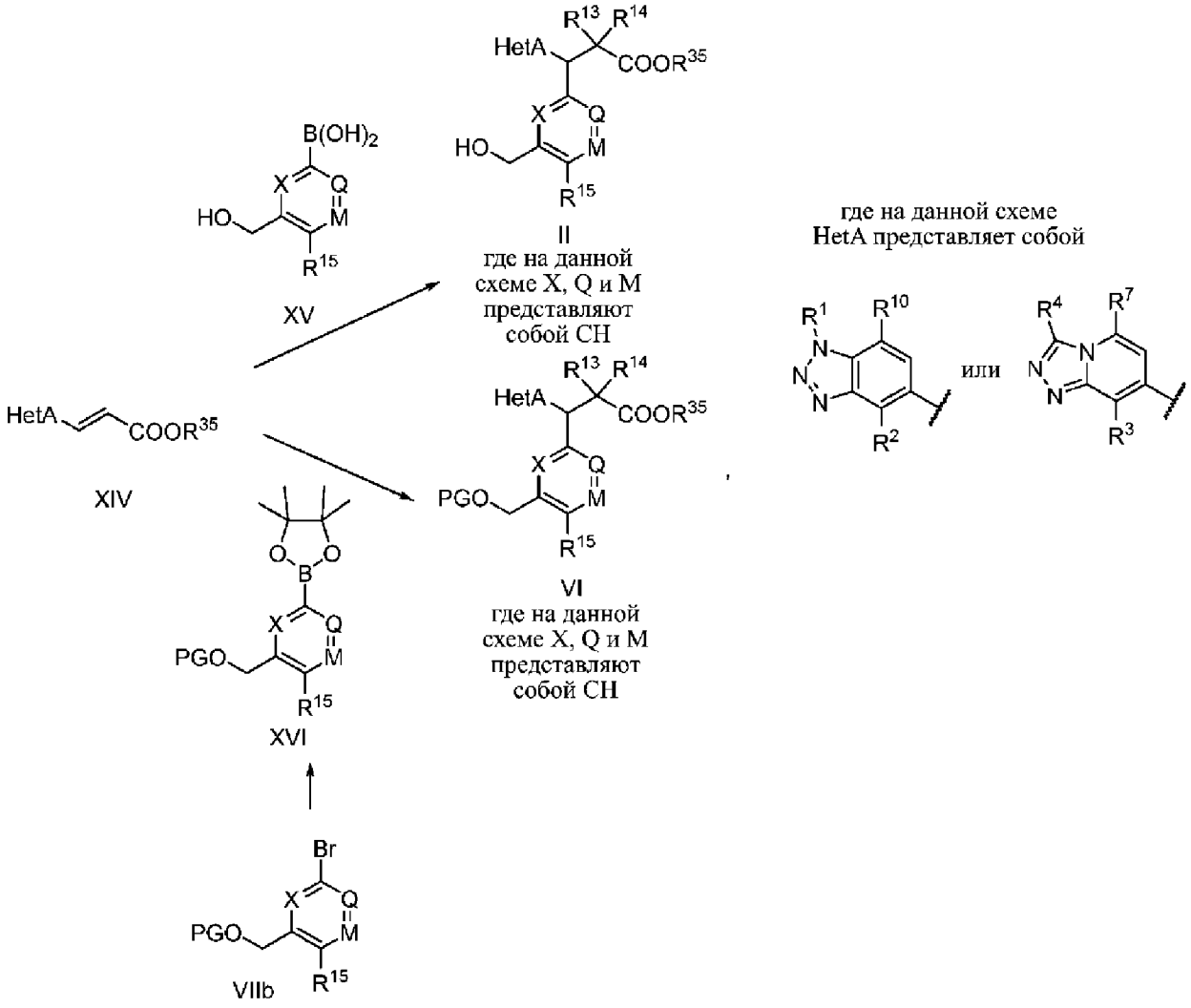
где HetA-Br представляет собой



Как показано на схеме 3a, HetA-Br (XIa или XIb) превращают в соединение XIV путем катализируемой палладием реакции сочетания с соединением XII с палладиевым катализатором, таким как $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$, в присутствии основной добавки, такой как карбонат калия или карбонат натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как смесь 1,4-диоксана и воды при температуре в

диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Если используется соединение XIII, соединения XIa (полученные, как показано на схемах 6 и 7) или XIb (полученные, как показано на схеме 5) обрабатывают палладиевым катализатором, таким как палладацикл Херрмана, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(OAc)_2$, в присутствии добавок, таких как гидрат хлорида тетрабутиламмония или $P(o\text{-}tol)_3$, и основаниями, такими как ацетат натрия, триэтиламин, диизопропилэтиламин или N, N-дициклогексилметиламин в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF или DMA, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником.

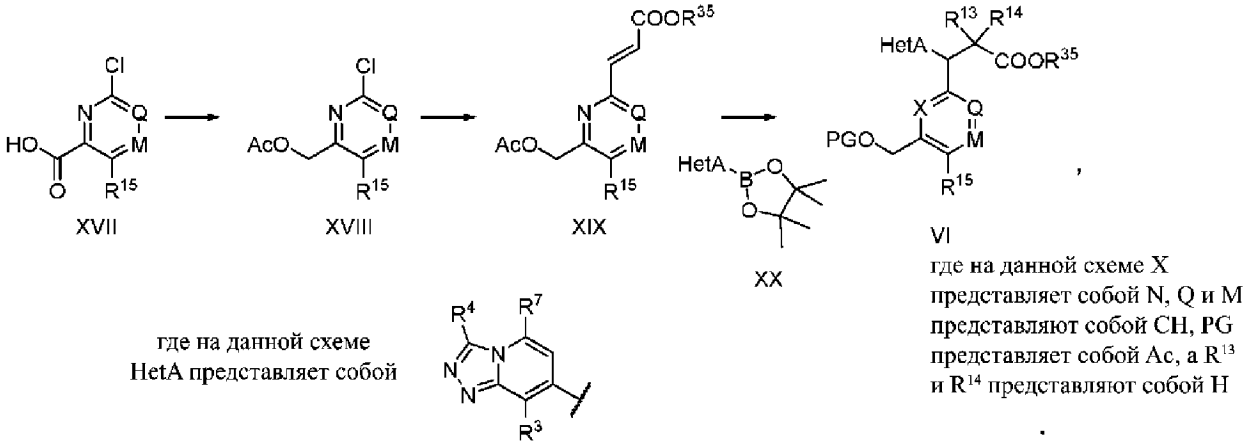
Схема 3b



Как показано на схеме 3b, соединение XIV (полученное так, как показано на схеме 3a) превращают в соединение II путем его сочетания с соединением XV с применением катализируемой родием реакции присоединения конъюгата. Эту реакцию присоединения конъюгата проводят с использованием родиевого катализатора, такого как $[Rh(COD)Cl]_2$, в присутствии основания, такого как триэтиламин, карбонат натрия или KOH; в реакционной среде, содержащей растворители, такие как 1,4-диоксан, вода, THF, изопропанол или их смеси; при температуре в диапазоне от около комнатной температуры

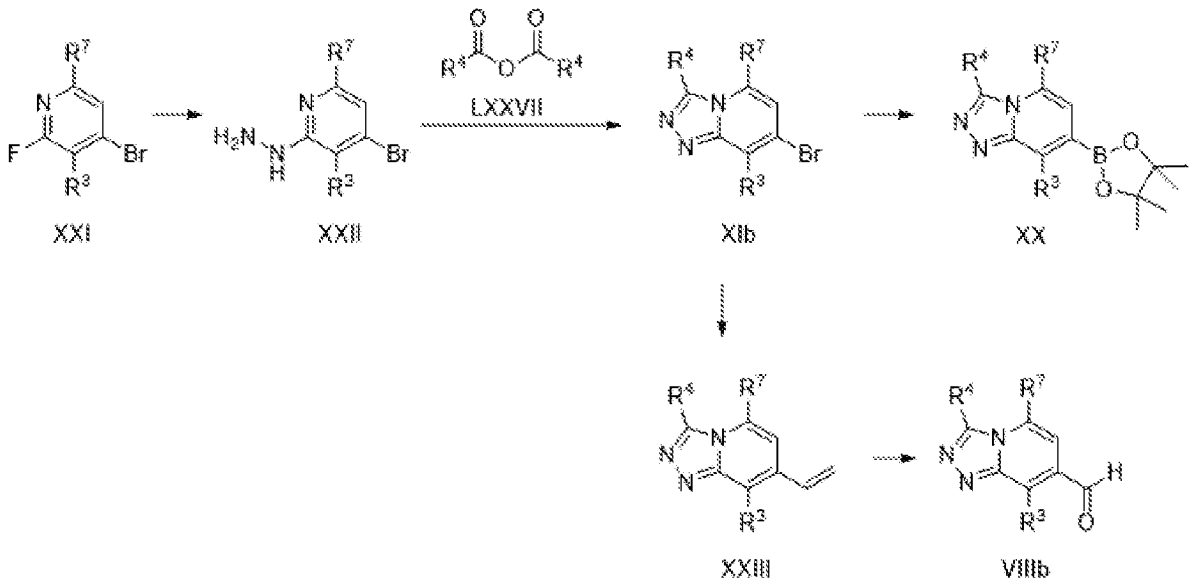
до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Такие условия реакции в настоящем документе называются «условиями реакции присоединения конъюгата, катализируемыми родием». Соединение XIV превращают в соединение VI путем его обработки соединением XVI в условиях катализируемой родием реакции присоединения конъюгата. Соединение VIIb превращают в соединение XVI обработкой его бис(пинаколато)дибором, катализатором, таким как $Pd(dppf)Cl_2$, добавкой, такой как KOAc, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF, DMSO, толуол или 1,4-диоксан, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником.

Схема 4



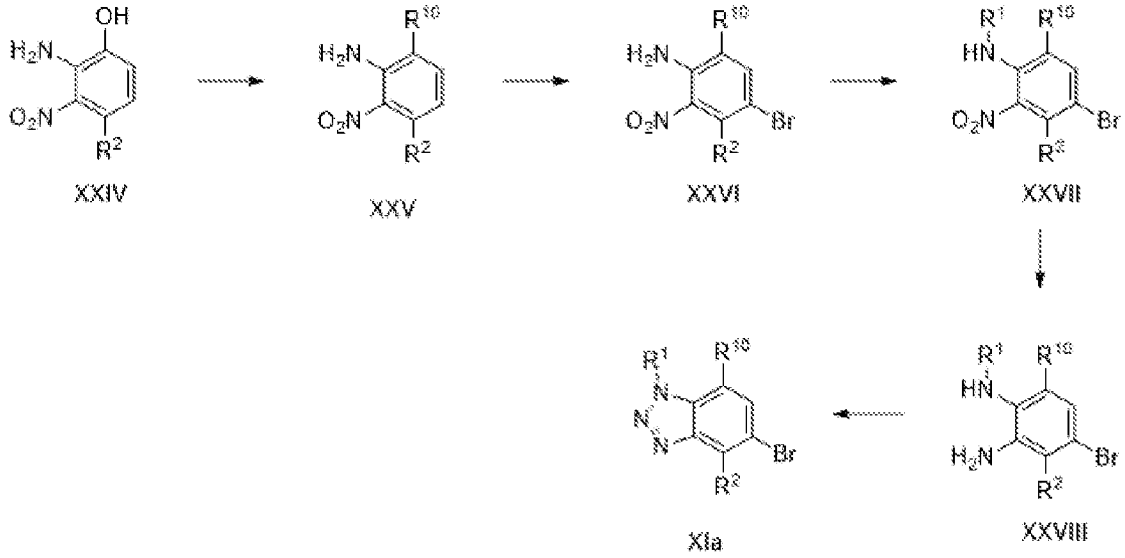
Как показано на схеме 4, соединение XVII превращают в соединение XVIII с помощью трехстадийного процесса. На первой стадии соединение XVII превращают в сложный эфир (структура не показана) с использованием реагента, такого как тионилхлорид, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как метанол или этанол, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 50°C. На второй стадии сложноэфирную группу, образованную на первой стадии, превращают в соответствующий спирт путем восстановления (структура не показана) реагентом, таким как борогидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30°C. На третьей стадии спирт, образованный на второй стадии, превращают в соединение XVIII с использованием условий защиты ацетила. Соединение XVIII превращают в соединение XIX в условиях реакции Хека с использованием соединения XIII, катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$, добавок, таких как триэтиламин и TBAB, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF, при температуре около 120 °C. Соединение XIX превращают в соединение VI путем его сочетания с соединением XX с использованием условий реакции присоединения конъюгата, катализируемой родием.

Схема 5



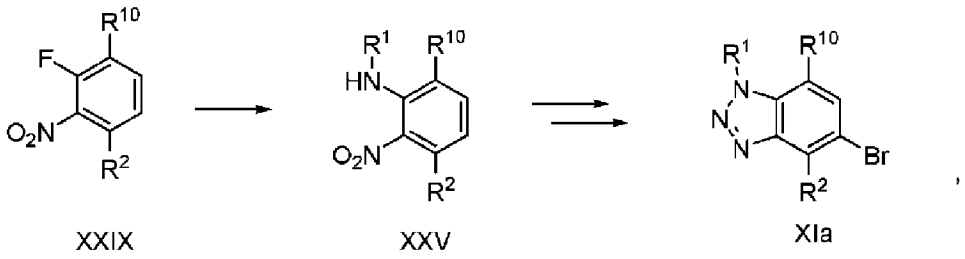
Как показано на схеме 5, соединение XXI превращают в соединение XXII путем обработки водным раствором гидразина при температуре от около комнатной температуры до около 65°C. Соединение XXII превращают в соединение XIb с помощью реакции циклизации с ангидридом кислоты, таким как LXXVII. Альтернативно соединение XXII обрабатывают R^4CO_2H (LXVIII) в реакционной среде, содержащей растворители, такие как пропионовая кислота, при температуре от около комнатной температуры до около 140°C с получением XIb. Соединение XIb превращают в соединение XX путем обработки бис(пинаколато)дибором, $Pd(dppf)Cl_2$ и KOAc в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF, DMSO, толуол или 1,4-диоксан, при температуре около 70 °C-100 °C. Соединение XIb превращают в соединение XXIII путем обработки винилтрифторборатом калия, палладиевым катализатором, таким как $(Ph_3P)_4Pd$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$, основанием, таким как K_3PO_4, TEA, K_2CO_3 или NaOAc в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как смесь 1,4-диоксана и воды, при температуре около 100 °C–110 °C. Соединение XXIII превращают в соединение VIIIb путем (i) обработки озоном в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как дихлорметан, MeOH или их смеси, при температуре около -78°C с последующим добавлением трифенилфосфина или диметилсульфида, или (ii) обработки с помощью OsO_4 в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как смесь 1,4-диоксана и воды, с последующей обработкой периодатом натрия или (iii) обработки с помощью $K_2OsO_4•2H_2O$ в присутствии периодата натрия в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как смесь 1,4-диоксана и воды.

Схема 6



Как показано на схеме 6, соединение XXIV превращают в соединение XXV путем обработки с помощью R^{36}-LG (LXXVI), где R^{36} представляет собой -C_3-C_4циклоалкил или -C_1-C_4пергалогеналкил, а LG определена выше, в присутствии основания, такого как гидрат гидроксида цезия или карбонат калия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMSO, DMF и вода или их смеси, при температуре около 150 °C. Соединение XXV превращают в соединение XXVI посредством (i) реакции галогенирования с бромом в присутствии ацетата натрия в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как уксусная кислота, или (ii) с NBS в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как уксусная кислота. Соединение XXVI превращают в соединение XXVII путем алкилирования анилина с помощью R^1-LG (LXXIX), где LG представляет собой уходящую группу, как определено выше, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF. Соединение XXVII превращают в соединение XXVIII путем восстановления нитрогруппы железом или цинком в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как ацетон, этанол, вода, уксусная кислота, водный раствор хлорида аммония или их смеси, при температуре от около 0°C до около комнатной температуры. Альтернативно это восстановление достигается путем гидрогенизации с использованием катализатора, который представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, состоящее в основном из никеля, полученного из никель-алюминиевого сплава, такого как никель Ренея, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как этанол, в атмосфере газообразного водорода. Соединение XXVIII превращают в соединение XIa путем циклизации нитратом натрия в присутствии кислоты, такой как водный раствор серной кислоты или водный раствор HCl, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как вода, уксусная кислота или метанол или их смесь.

Схема 7

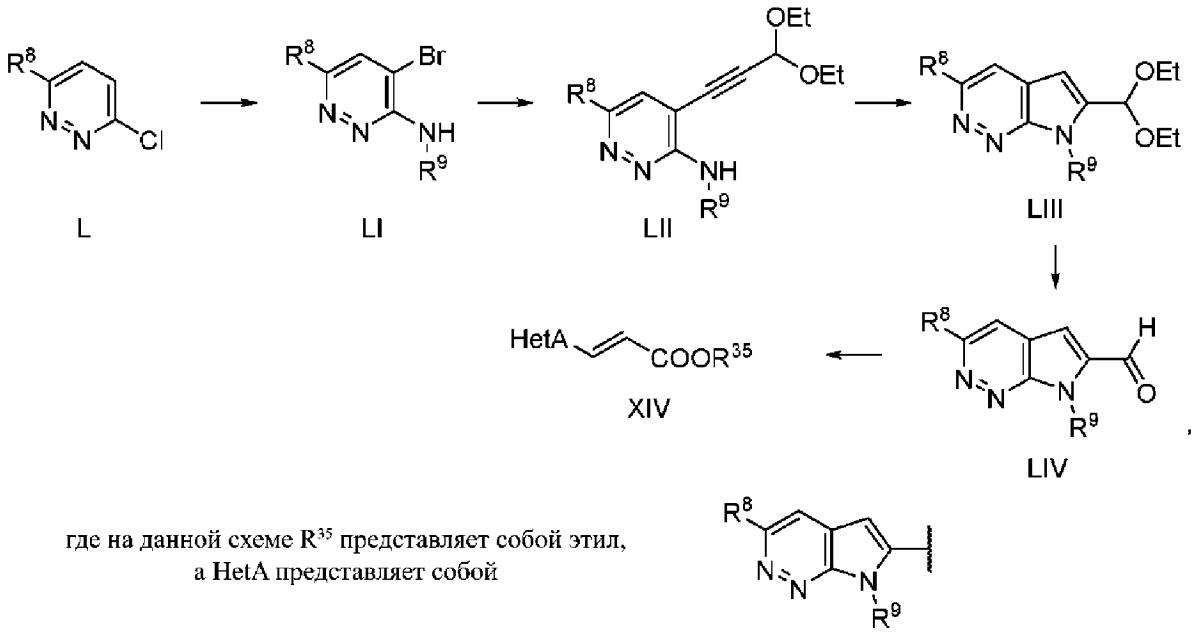


XXIX XXV XIa

где на данной схеме
R^1 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, циклопропил или CH_2циклопропил,
R^{10} представляет собой H и
R^2 представляет собой CH_3

Как проиллюстрировано на схеме 7, соединение XXIX превращают в соединение XXV путем замещения атома фтора R^1-NH_2 (LXXX); с основанием, таким как триэтиламин, или без него; в присутствии или в отсутствие реакционной среды, содержащей растворитель, такой как этанол или ацетонитрил, при температуре в диапазоне от около 50°C до около 150°C в течение периода времени в диапазоне 4-48 часов. Соединение XXV превращают в соединение XIa с помощью трехстадийного процесса, который включает реакцию бромирования, реакцию восстановления нитрогруппы и реакцию циклизации. Условия для этих реакций соответствуют приведенному ниже описанию на схеме 6: условия реакции бромирования соответствуют описанию, приведенному при превращении XXV в XXVI, условия нитрогруппы соответствуют описанию, приведенному при превращении XXVII в XXVIII, а условия реакции циклизации соответствуют описанию, приведенному при превращении XXVIII в XIa. Альтернативно соединение XXV превращают в соединение XIa с использованием подобного трехстадийного процесса, причем порядок проведения реакции представляет собой реакцию восстановления нитрогруппы, затем реакцию циклизации с последующей реакцией бромирования.

Схема 8

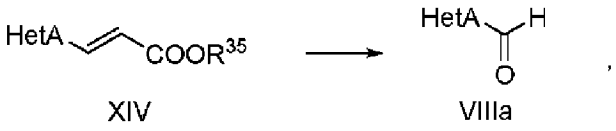


L LI LII LIII LIV XIV

где на данной схеме R^{35} представляет собой этил,
а HetA представляет собой

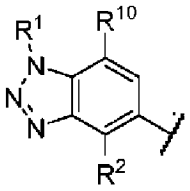
Как описано на схеме 8, соединение L превращают в соединение LI с помощью двухстадийного процесса. На первой стадии атом хлора замещают R^9-NH_2 (LXXXI) в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как метанол, при температуре около 110 °C. На второй стадии анилин, полученный на первой стадии (структура не показана), обрабатывают бромом в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как уксусная кислота, с получением соединения LI. Соединение LI превращают в соединение LII путем сочетания с 3,3-диэтоксипроп-1-ином (структура не показана) с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, в присутствии добавок, таких как CuI и триэтиламин, при температуре около 65°C в течение около 1,5 часа. Соединение LII превращают в соединение LIII путем обработки реагентом, таким как TBAF, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре около 65°C. Соединение LIII превращают в соединение LIV с использованием кислоты, такой как HCl, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как 1,4-диоксан. Соединение LIV превращают в соединение XIV с помощью реагента, такого как этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (структура не показана), с использованием основания, такого как гидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF.

Схема 9



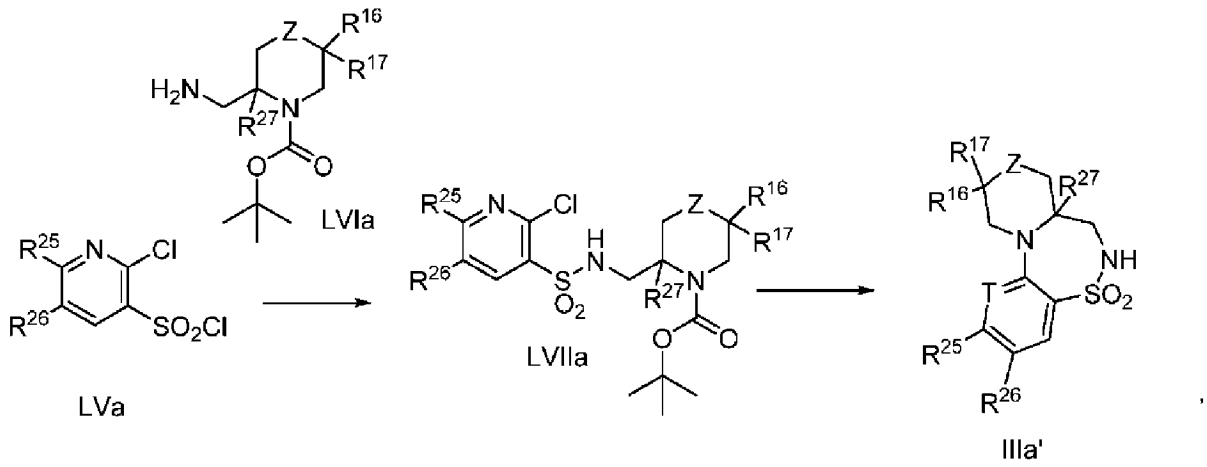
XIV VIIIa ,

где на данной схеме HetA представляет собой



Как показано на схеме 9, соединение XIV превращают в соединение VIIIa путем обработки озоном в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как дихлорметан, MeOH или их смеси, при температуре от около -78°C до около 15°C с последующим добавлением трифенилфосфина или диметилсульфида.

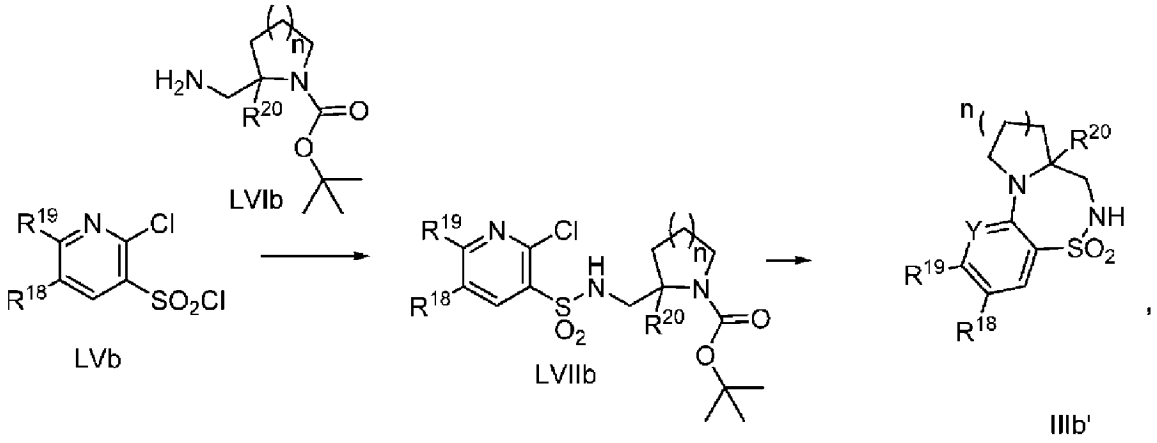
Схема 10a



где на данной схеме T представляет собой N

Как показано на схеме 10a, соединение LVa превращают в соединение LVIIa путем сочетания с аминным реагентом LVIa с использованием основания, такого как карбонат калия, в реакционной среде, содержащей смесь растворителей, таких как THF и вода. Эти условия называют «условиями реакции образования сульфонамида». Соединение LVIIa превращают в соединения IIIa' посредством двухстадийного процесса. Первая стадия этого двухстадийного процесса заключается в удалении *трет*-бутилкарбоксильной защитной группы с получением свободного амина (структура свободного амина не показана). На этой первой стадии соединение LVIIa обрабатывают TFA в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как дихлорметан. Эти условия называют «условиями удаления защитной трет-бутилкарбоксильной группы». На второй стадии этого двухстадийного процесса свободный амин, полученный на первой стадии, подвергают циклизации до IIIa' путем обработки основанием, таким как триэтиламин или DIPEA, при температуре в диапазоне от около температуры кипения THF или толуола с обратным холодильником до около 160°C в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как толуол, DMSO или THF. Эти условия называют «условиями циклизации основания». При проведении данной реакции с соединением LVIa, где Z представляет собой N-Cbz, группа Cbz соединения IIIa' может быть удалена в условиях гидрогенолиза, например, $Pd(OH)_2/C$ в атмосфере H_2, в растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 50 °C. Эти условия называют «условиями удаления защитной группы Cbz». Свободный амин, полученный в результате этого удаления Cbz, затем может быть метилирован путем обработки 37% водным раствором HCHO и $NaBH_3CN$ в смеси растворителей, такой как MeOH:DCM (2:1), при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 50°C с получением соединения IIIa', где Z представляет собой NMe.

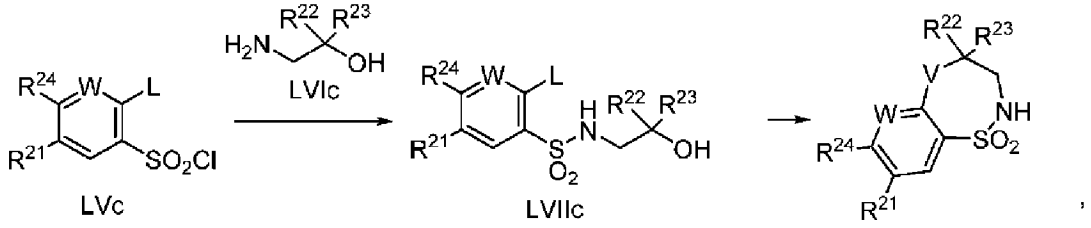
Схема 10b



где Y на данной схеме представляет собой N

Как показано на схеме 10b, соединение LVb превращают в соединение LVIIb путем сочетания с аминным реагентом LVIb (полученным, как показано на схеме 11) в условиях реакции образования сульфонамида. Соединение LVIIb превращают в соединение IIIb посредством двухстадийного процесса. На первой стадии соединение LVIIb подвергают воздействию условий удаления защитной трет-бутилкарбоксильной группы. На второй стадии этого двухстадийного процесса свободный амин, полученный на первой стадии, подвергают циклизации до IIIb' с использованием условий циклизации основания.

Схема 10c

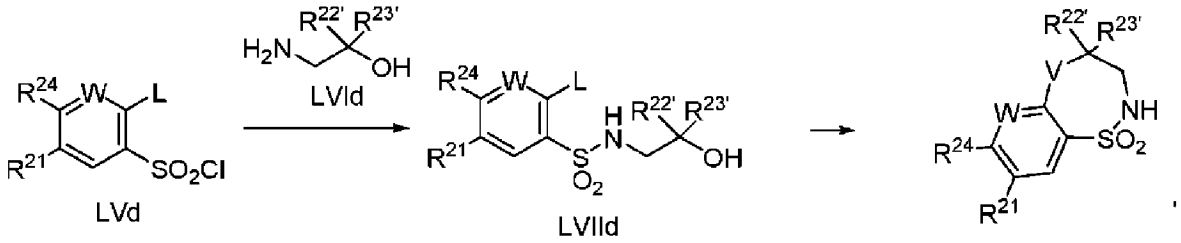


где на данной схеме
если W представляет собой N, L представляет собой Cl
если W представляет собой CH, L представляет собой F

где V на данной схеме представляет собой O

Как показано на схеме 10c, соединение LVc превращают в соединение LVIIc путем сочетания с аминным реагентом LVIc с использованием условий реакции образования сульфонамида. Соединение LVIIc превращают в соединение IIIc' путем обработки основанием, таким как карбонат калия или трет-бутоксид калия, в реакционной среде, обеспечиваемой растворителем, таким как DMSO, вода или их смеси, при температуре в диапазоне от около 80°C до около 110°C в течение времени в диапазоне от 2 до 40 часов. Эти условия называют «альтернативными условиями циклизации оснований». В аминном реагенте LVIc, если R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием азетидина, пирролидина или пиперидина, атом азота азетидина, пирролидина или пиперидина защищен защитной группой, такой как трет-бутилкарбоксильная группа. Эту защитную группу затем можно удалить после образования соединения IIIc' с использованием «условий удаления защитной трет-бутилкарбоксильной группы».

Схема 10d

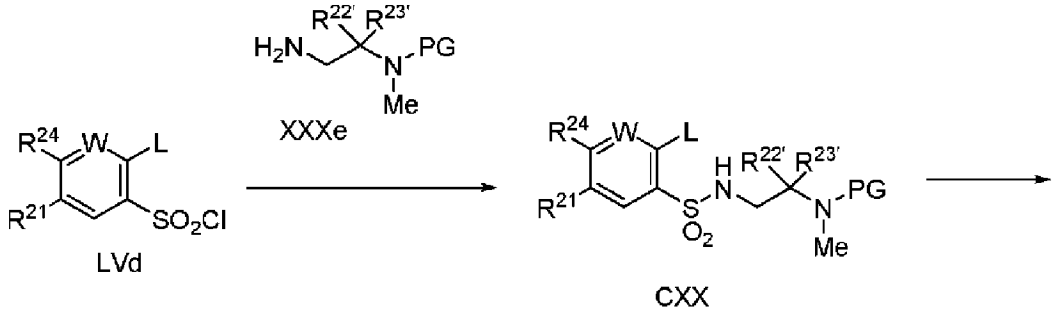


где
если W представляет собой N, L представляет собой Cl
если W представляет собой CH, L представляет собой F

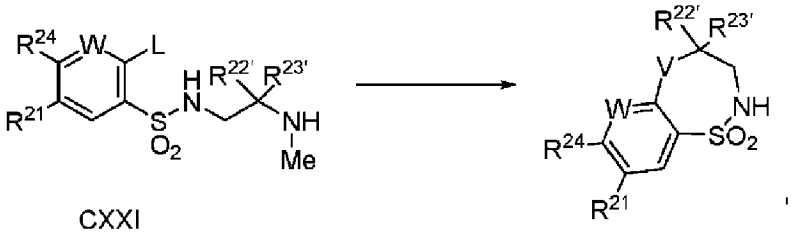
где V представляет собой O

Как показано на схеме 10d, соединение LVd превращают в соединение LVIId путем сочетания с аминным реагентом LVId в условиях реакции образования сульфонамида. Соединение LVII превращают в соединение III' с использованием альтернативных условий циклизации оснований.

Схема 10e



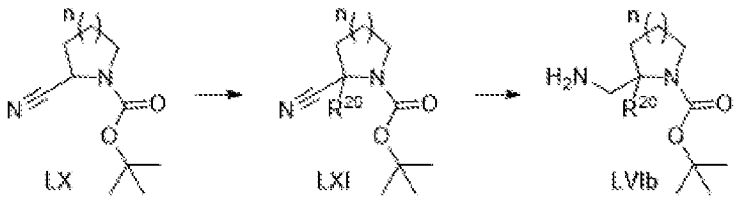
где
если W представляет собой N, L представляет собой Cl
если W представляет собой CH, L представляет собой F



где V представляет собой NMe

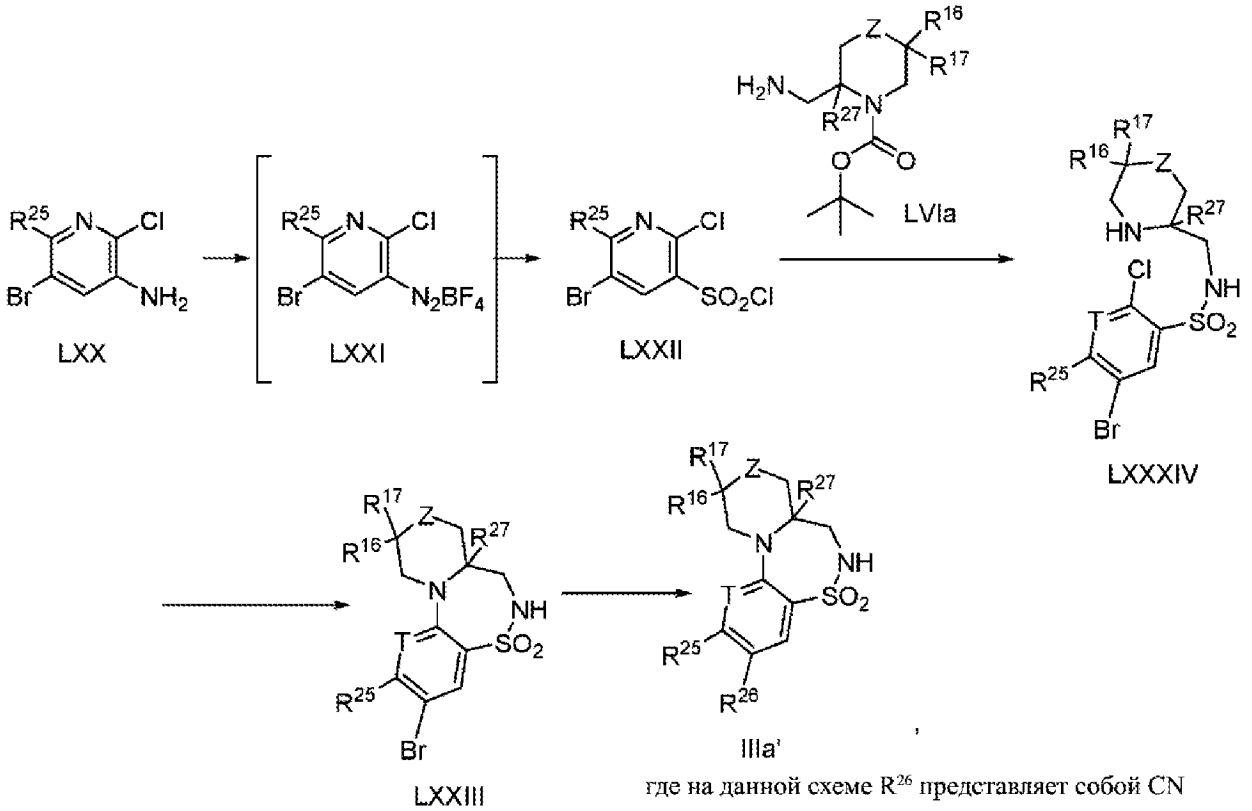
Как показано на схеме 10e, соединение LVd превращают в соединение CXX путем сочетания с аминным реагентом XXXe в условиях реакции образования сульфонамида. Соединение CXX превращают в соединение CXXI путем удаления защитной группы (PG) с использованием условий удаления защитной группы Cbz, если PG представляет собой Cbz. Соединение CXXI превращают в соединение III'd с использованием альтернативных условий циклизации оснований.

Схема 11



Как описано на схеме 11, соединение LX превращают в соединение LXI путем обработки соединения LX основанием, таким как LDA, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, простой эфир, гексаны, толуол и их смеси, с последующим добавлением алкилгалогенидного реагента R^{20}-LG (LXXXII). Соединение LXI превращают в соединение LVIb с использованием катализатора, который представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, состоящее в основном из никеля, полученного из никель-алюминиевого сплава, такого как никель Ренея, в реакционной среде, содержащей смесь растворителей, таких как метанол и водный раствор аммиака, в атмосфере водорода.

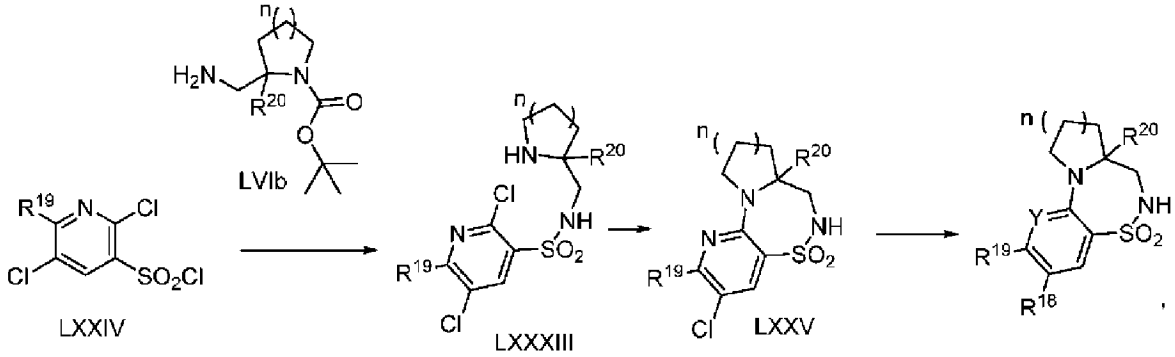
Схема 12a



Как показано на схеме 12a, соединение LXX превращают в соединение LXXI путем обработки с помощью HBF_4 и трет-бутилнитрита в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как ацетонитрил, при температуре около 0 °C. Соединение LXXI, показанное в скобках выше, не выделяют и превращают в соединение LXXII путем добавления реакционного раствора, содержащего LXXI, к отдельному раствору CuCl в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как уксусная кислота, который насыщается путем барботирования газообразным SO_2. Соединение LXXII превращают в соединение LXXXIV с использованием двухстадийного процесса, в котором соединение

LXXII сочетают с соединением LVIa с использованием условий реакции образования сульфонамида. Затем этот продукт подвергают воздействию условий удаления защитной *трет*-бутилкарбоксильной группы с получением соединения LXXXIV. Соединение LXXXIV превращают в соединение LXXIII с использованием условий циклизации, катализируемой основанием, или альтернативных условий циклизации, катализируемой основанием. Соединение LXXIII превращают в соединения IIIa', где R^{26} представляет собой -CN, с помощью катализируемой палладием реакции цианирования. Эта реакция цианирования достигается с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd_2(dba)_3$, с использованием цианида цинка, цинка в качестве добавки и с добавлением или без добавления X-Phos в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF или DMA, при температуре от около 110°C до около 140°C в течение диапазона времени от 3 до 16 часов. Такие условия называют «условиями реакции цианирования, катализируемой палладием».

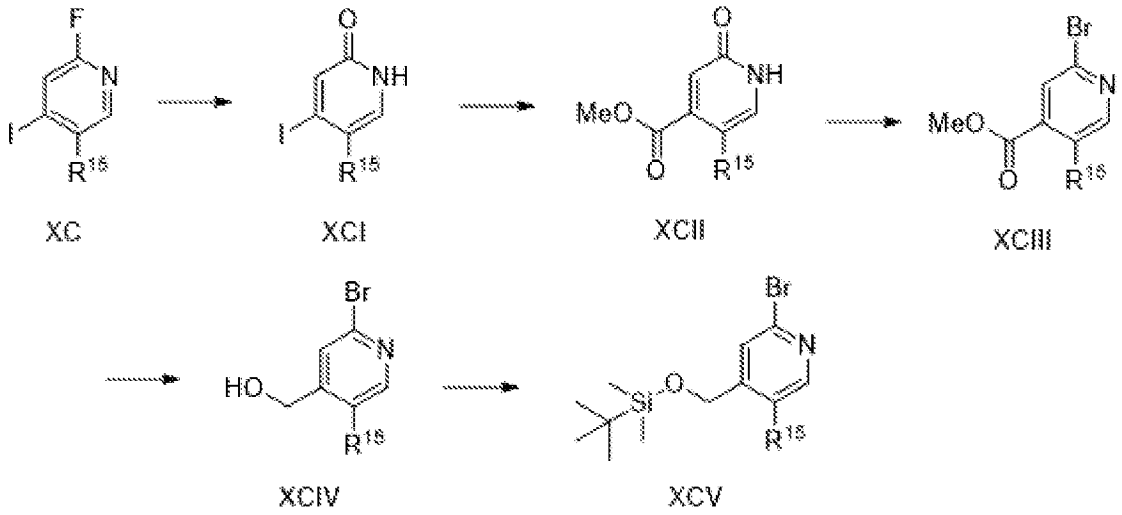
Схема 12b



где на данной схеме R^{18} представляет собой CN и Y представляет собой N

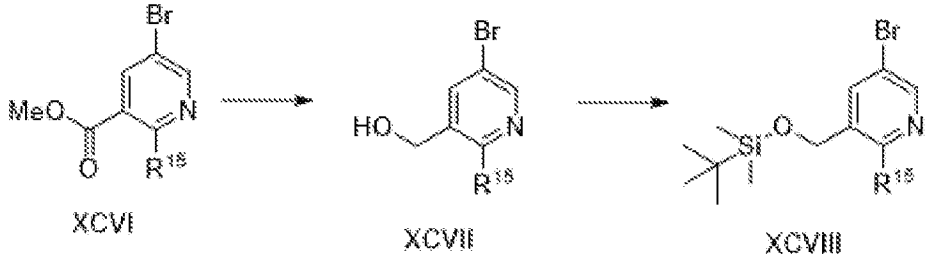
Как показано на схеме 12b, соединение LXXIV превращают в соединение LXXXIII с помощью двухстадийного процесса, в котором соединение LXXIV сочетают с соединением LVIb (полученным, как показано на схеме 11) с использованием условий реакции образования сульфонамида. Затем этот продукт подвергают воздействию условий удаления защитной трет-бутилкарбоксильной группы с получением соединения LXXXIII. Соединение LXXXIII превращают в соединение LXXV с использованием условий циклизации, катализируемой основанием, или альтернативных условий циклизации, катализируемой основанием. Соединение LXXV превращают в соединение IIIb', где R^{18} представляет собой -CN, используя условия реакции цианирования, катализируемой палладием.

Схема 13



Как показано на схеме 13, соединение XC превращают в соединение XCI путем воздействия на него условий кислотного гидролиза, таких как водный раствор HCl, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как вода, диоксан, THF или их смеси, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Соединение XCI превращают в соединение XCII в условиях карбонилирования с использованием катализатора, такого как $Pd(OAc)_2$, добавки, такой как dccp•$2HBF_4$, в присутствии основания, такого как K_2CO_3, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как метанол, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником в атмосфере CO в диапазоне давления от около 103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм) до около 344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм). Соединение XCII превращают в XCIII путем его обработки с помощью $POBr_3$ в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как толуол, при температуре от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Соединение XCIII превращают в соединение XCIV путем восстановления реагентом, таким как борогидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30 °C. Соединение XCIV превращают в соединение XCV путем воздействия на него условий защитной группы TBS.

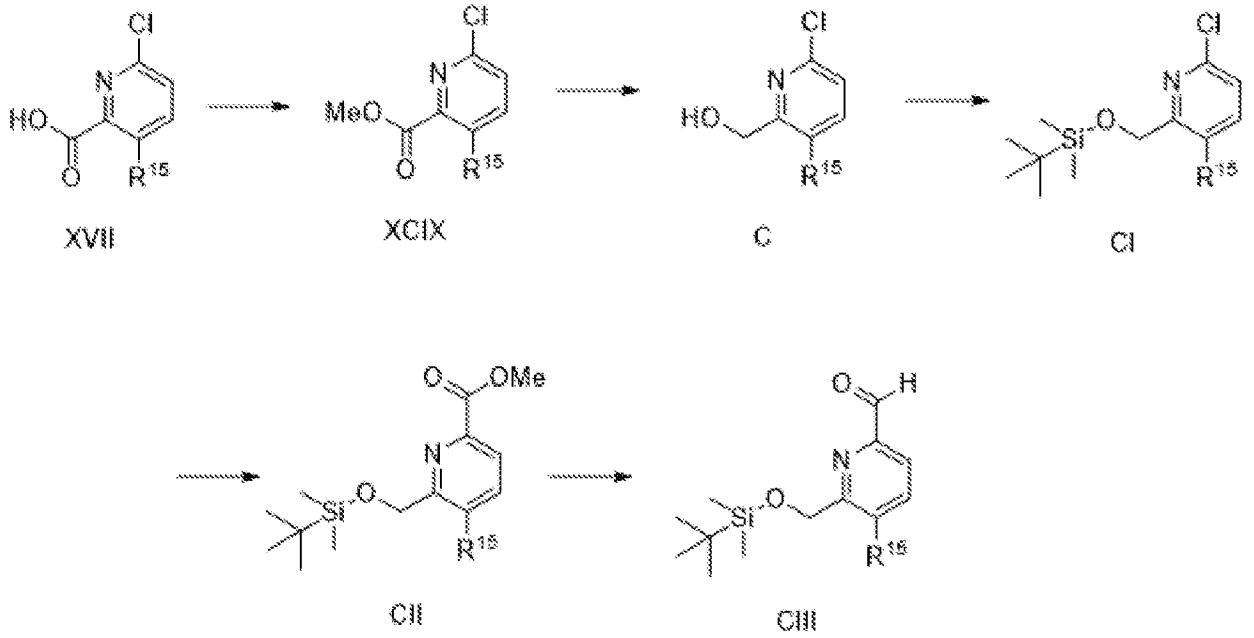
Схема 14



Как показано на схеме 14, соединение XCVI превращают в соединение XCVII путем восстановления реагентом, таким как борогидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до

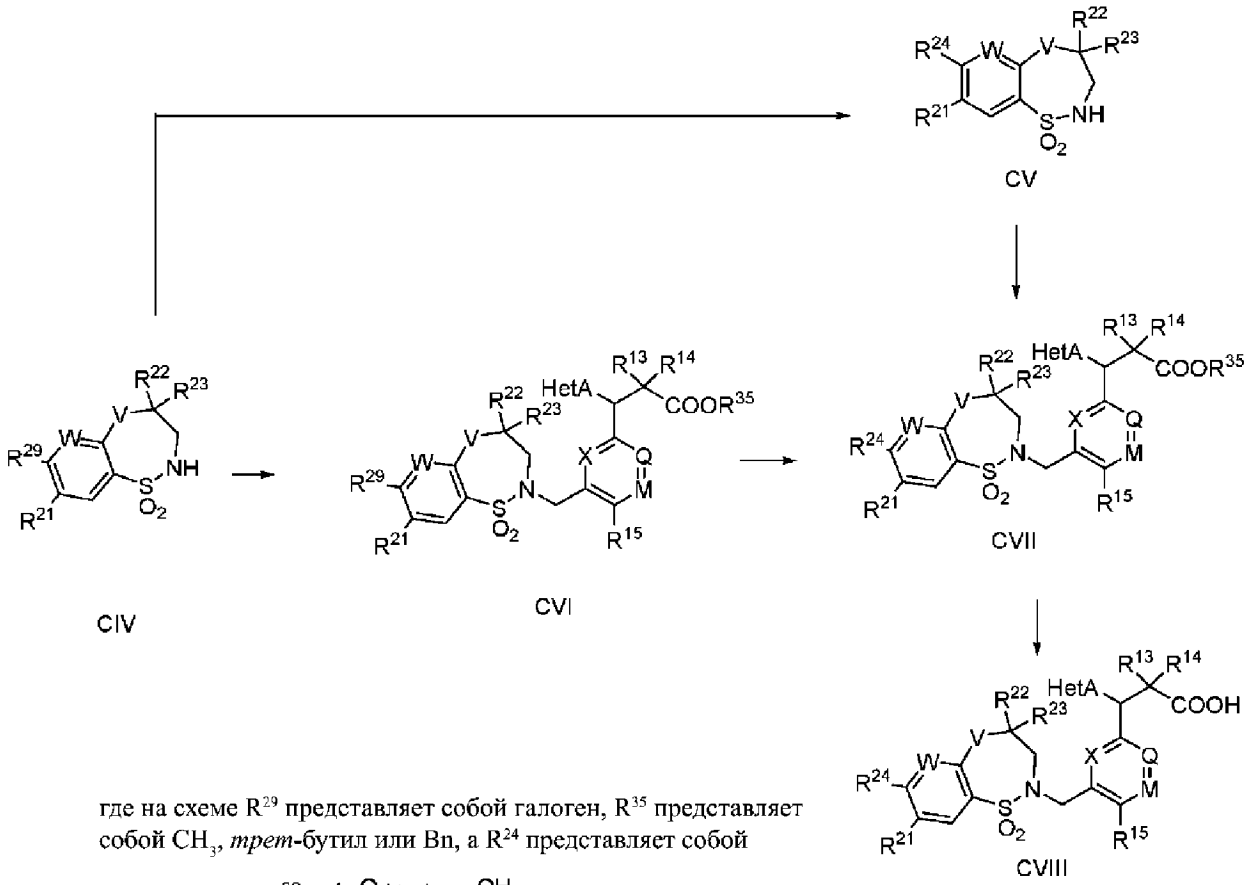
около 30 °C. Соединение XCVII превращают в соединение XCVIII, подвергая XCVII условиям защитной группы TBS.

Схема 15

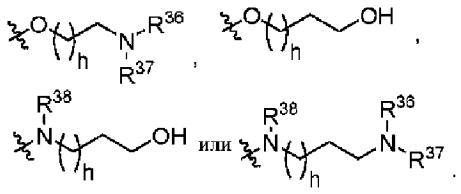


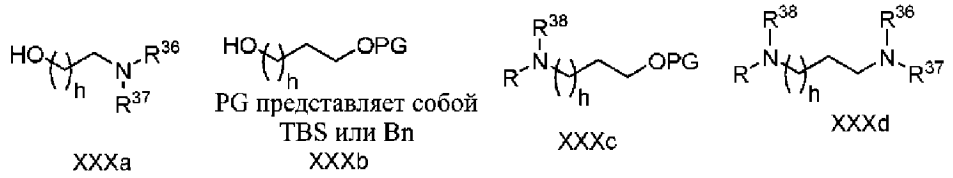
Как показано на схеме 15, соединение XVII превращают в соединение XCIX с использованием тионилхлорида в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как метанол, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 50 °C. XCIX превращают в соединение C путем восстановления реагентом, таким как борогидрид натрия, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как THF, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30 °C. Соединение C превращают в соединение CI путем воздействия на C условий защитной группы TBS. Соединение CI превращают в соединение CII в условиях карбонилирования с использованием катализатора, такого как $Pd(dppf)_2Cl_2$, в присутствии основания, такого как TEA, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как метанол, DMF или их смеси, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 100°C в атмосфере CO при давлении в диапазоне от около 103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм) до около 344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм). Соединение CII превращают в CIII путем обработки с помощью DIBAL-H в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как дихлорметан, при температуре в диапазоне от около -78°C до около -50 °C.

Схема 16



где на схеме R^{29} представляет собой галоген, R^{35} представляет собой CH_3, *трет*-бутил или Bn, а R^{24} представляет собой

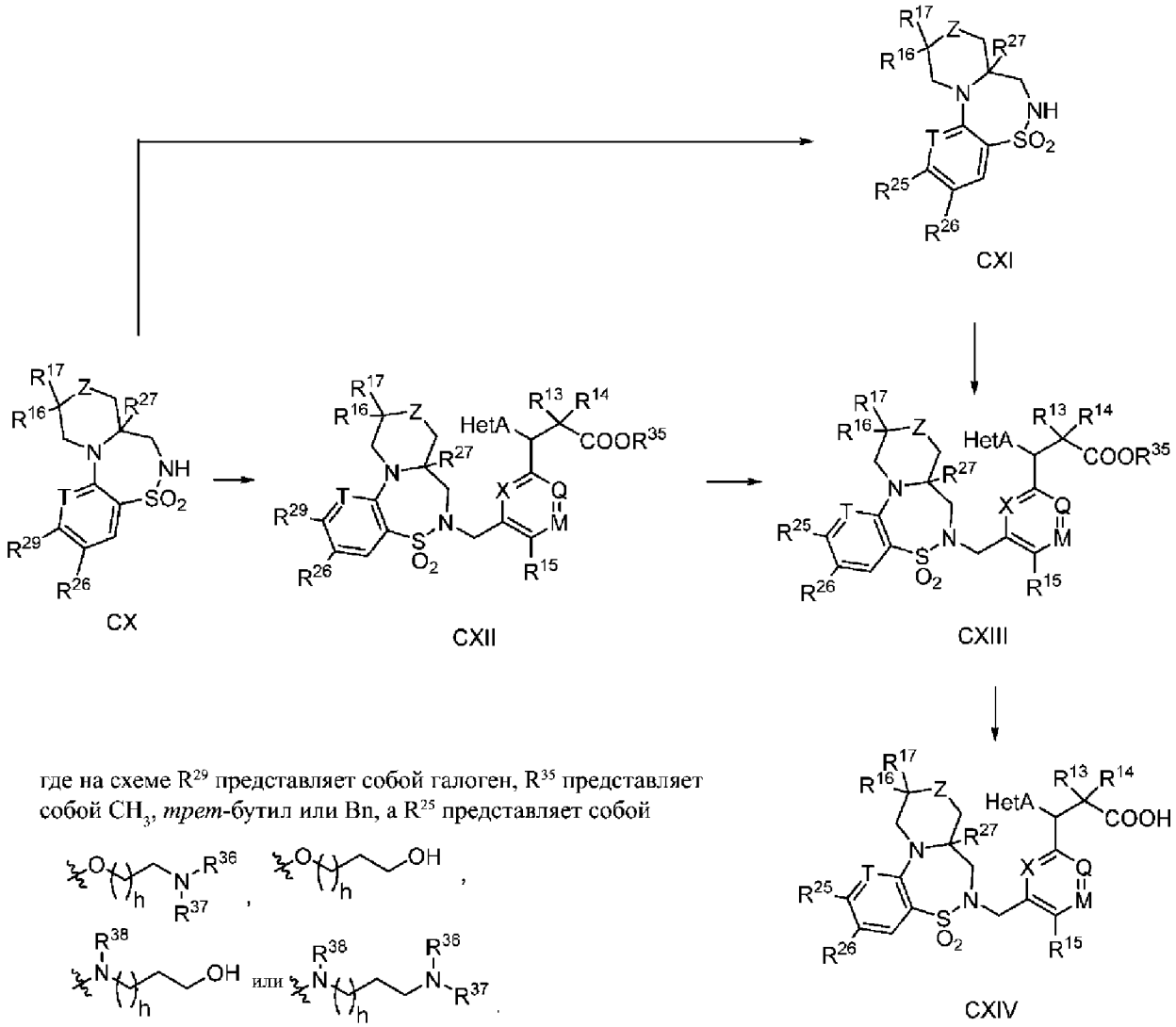




Как показано на схеме 16, соединение CVIII получают из соединения CIV посредством нескольких разных путей в зависимости от используемых условий и выбора заместителя R^{24}. Например, соединение CIV превращают в соединение CV посредством двухстадийной реакции. На первой стадии соединение XXXa или XXXb обрабатывают tBuOK или NaH в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как трет-бутанол, при использовании tBuOK или THF при использовании NaH. Продукт с этой первой стадии затем добавляют к раствору соединения CIV в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMSO, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 100 °C. Альтернативно соединение CIV превращают в соединение CV с помощью другого двухстадийного процесса. На первой стадии соединение XXXa или XXXb обрабатывают tBuOK или NaH в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как трет-бутанол, при использовании tBuOK или THF при использовании NaH. Продукт с этой первой стадии затем добавляют к раствору

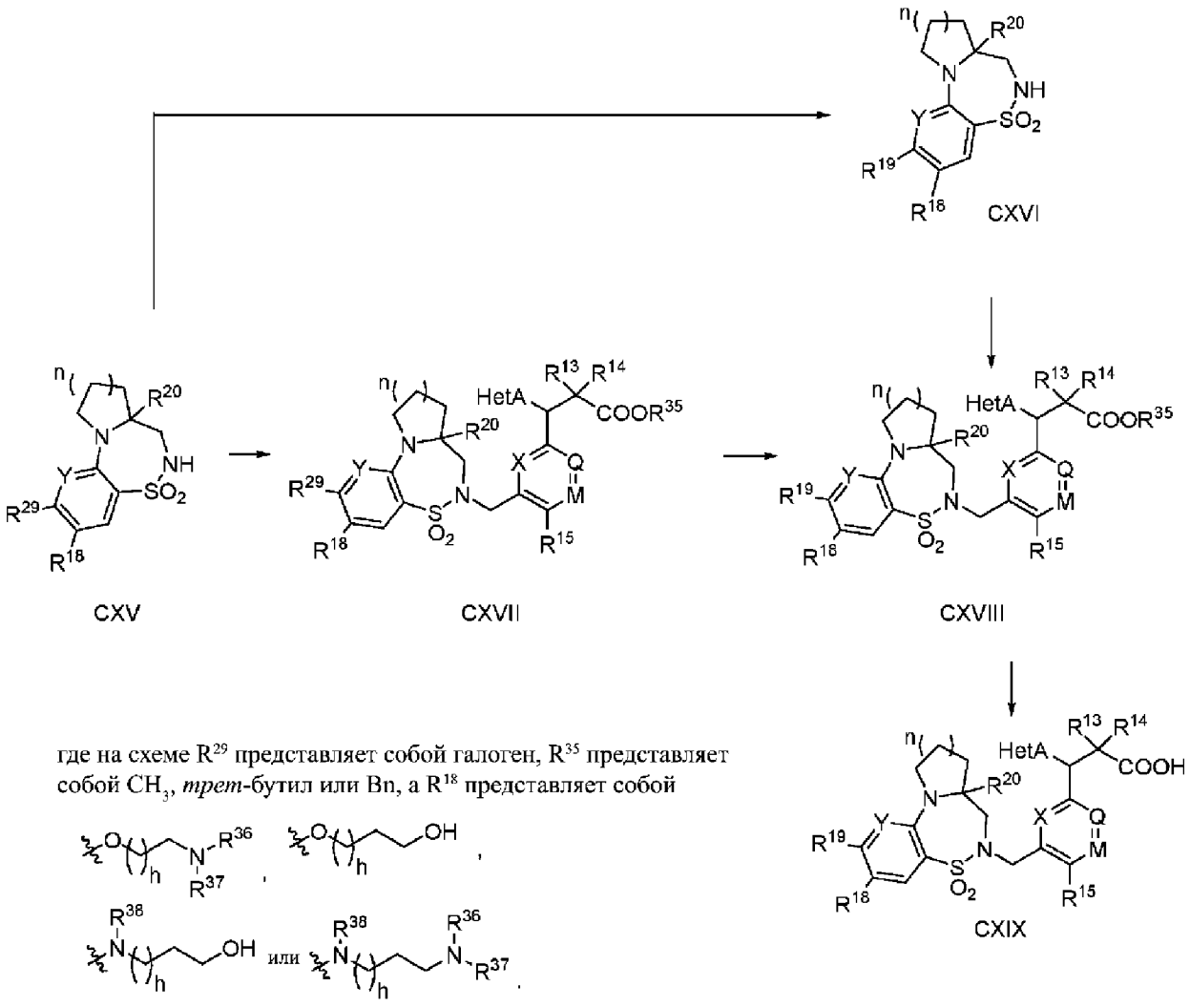
соединения CIV в среде растворителя, такой как толуол, в условиях палладиевого катализатора с использованием таких реагентов, как NaH, Pd_2dba_3, рацемический 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Альтернативно соединение CIV превращают в соединение CV путем обработки соединения CIV соединением XXXc или XXXd в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMSO, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около 100 °C. Соединение CV превращают в соединение CVII путем его сочетания с соединением II в условиях реакции Мицунобу. Альтернативно соединение CV превращают в соединение CVII путем сочетания с соединением V в реакции алкилирования. Эту реакцию алкилирования проводят путем обработки соединения CV основанием, таким как гидрид натрия, трет-бутоксид калия или K_2CO_3, в реакционной среде, содержащей такие растворители, как THF, DMF, CH_3CN или их смеси. Соединение V затем добавляют к этой смеси с получением соединения CVII. Эти условия называют «условиями реакции алкилирования». Соединение CIV превращают в соединение CVI путем его сочетания с II в условиях реакции Мицунобу. Альтернативно соединение CIV превращают в соединение CVI путем сочетания с соединением V в условиях реакции алкилирования. Соединение CVI превращают в CVII с использованием условий, описанных выше для превращения соединения CIV в соединение CV. Соединение CVII превращают в соединение CVIII в условиях реакции гидролиза основания. Альтернативно гидролиз также выполняют в условиях кислой среды с использованием TFA в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DCM, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Эти условия называют «условиями кислотного гидролиза». В случаях, когда R^{35} представляет собой Bn, условия гидрогенизации применяют для удаления бензильной группы, такие как условия гидрогенизации переноса с использованием Pd/C в качестве катализатора и циклогексадиена в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как этанол, при температуре в диапазоне от около комнатной температуры до около температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Альтернативно бензильную группу удаляют, используя 10% $Pd(OH)_2/C$ или 10% Pd/C в реакционной среде, такой как метанол, в качестве растворителя в диапазоне температур от около комнатной температуры до около 50°C в атмосфере газообразного H^2, причем реакцию можно проводить в стандартной реакционной колбе или в реакторе гидрогенизации с непрерывным потоком. Вышеуказанные условия для удаления бензильной группы называются «условиями снятия защитной бензильной группы». При использовании соединений XXXb и XXXc защитная группа, PG, удаляется с использованием условий снятия защитной группы TBS, когда PG представляет собой TBS, или условий бензильной защитной группы, когда PG представляет собой бензил.

Схема 17



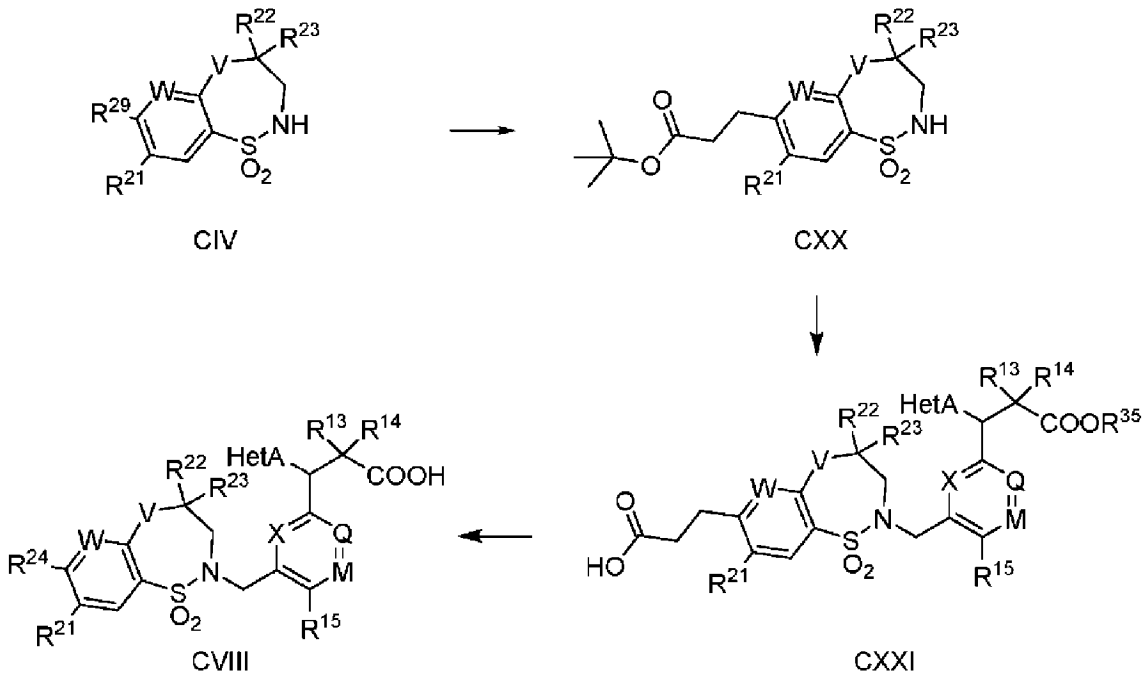
где на схеме R^{29} представляет собой галоген, R^{35} представляет собой CH_3, *трет*-бутил или Bn, а R^{25} представляет собой

Схема 18

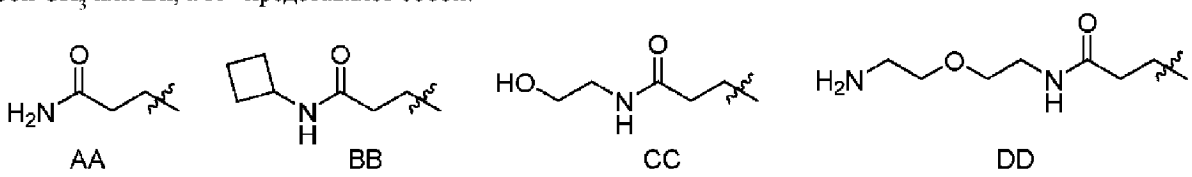


где на схеме R^{29} представляет собой галоген, R^{35} представляет собой CH_3, *трет*-бутил или Bn, а R^{18} представляет собой

Схема 19



где на схеме R^{29} представляет собой галоген, R^{35} представляет собой CH_3 или Bn, а R^{24} представляет собой:



Как показано на схеме 19, соединение CVIII получают из соединения CIV по пути, который проходит через ключевые промежуточные соединения CXX и CXXI. Соединение CIV преобразуют в соединение CXX с помощью двухстадийной последовательности. На первой стадии, используя условия реакции Хека, соединение CIV, где R^{29} представляет собой галоген, превращают в соединение CIV, где R^{29} представляет собой $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$ (структура не показана), с использованием *трет*-бутилакрилата, катализатора, такого как ацетат палладия, добавок, таких как триэтиламин и 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как DMF, при температуре около 120 °C. На второй стадии соединение CIV, где R^{29} представляет собой $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$-, восстанавливают до соединения CIV, где R^{29} представляет собой $(CH_3)_3(C)C(O)CH_2CH_2$ (соединение CXX), в атмосфере газообразного водорода при давлении около 344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм) с использованием катализатора, такого как палладий на угле, в реакционной среде, содержащей растворитель, такой как метанол, при температуре около комнатной температуры. Соединение CXX превращают в соединение CXXI с помощью двухстадийной последовательности. На первой стадии соединение CXX и соединение II (показано на схеме 1) сочетают в условиях реакции Мицунобу, как описано выше на схеме 1. На второй стадии защитная трет-бутилкарбоксильная группа удаляется в условиях реакции, описанных выше на схеме 10a. Соединение CXXI преобразуют в соединение CVIII путем двухстадийной

последовательности реакции или трехстадийной последовательности реакции в зависимости от заместителя R^{24}. Если заместитель R^{24} содержит первичный амид (заместитель AA), вторичный циклобутилзамещенный амид (заместитель BB) или этаноламидную группу (заместитель CC), то применяют двухстадийную последовательность реакции. На первой стадии двухстадийной последовательности реакции образуется амидная связь с соответствующим амином в присутствии добавок, таких как HATU и DIPEA, в реакционной среде, содержащей растворители, такие как DMF, при температуре около комнатной температуры. На второй стадии двухстадийной последовательности реакции защитную группу кислоты R^{35} удаляют в условиях гидролиза основания (R^{35} представляет собой метил) или в условиях гидрогенизации (R^{35} представляет собой Bn), как описано на схеме 16. В случае, когда заместитель R^{24} представляет собой N-(2-(2-аминоэтокси)этил)пропионамидную группу (заместитель DD), следует трехстадийная последовательность реакции. Такая трехстадийная последовательность реакции состоит из вышеуказанной двухстадийной последовательности реакции, за которой следует добавление третьей стадии, на которой снята защита с концевого NH2 заместителя DD. Удаление защитной Boc-группы в условиях удаления защитной группы трет-бутилкарбокси описано на схеме 10a.

В следующих примерах более подробно проиллюстрированы аспекты настоящего изобретения и различные варианты его осуществления.

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Реакционные смеси перемешивали с помощью магнитной мешалки при комнатной температуре. Если растворы были охарактеризованы как «осушенные», для этого по существу использовали осушающий агент, такой как Na_2SO_4 или $MgSO_4$. Если смеси, растворы и экстракты были «сконцентрированы», то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с предварительно нанесенным силикагелевым покрытием Merck 60 F254 2,5×7,5 см, 250 мкм или 5,0×10,0 см, 250 мкм.

Колоночная флэш-хроматография с нормальной фазой выполнялась на силикагеле (SiO_2) с элюированием 2 M NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2, если не указано иное.

Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию выполняли, как описано для отдельных соединений. Очистку соединения в некоторых случаях выполняли с помощью кислотной ВЭЖХ, которая включала очистку в системе ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием различных подвижных фаз, которые начинали сначала с подвижной фазы, состоящей из 5% ACN в H_2O (оба с помощью 0,05% TFA), который выдерживали в

течение 1 мин., затем меняли на градиент 5-99% ACN в течение 6 мин., который выдерживали при 99% ACN в течение 3 мин., со скоростью потока 80 мл/мин. Использовались следующие эндкепированные колонки: Waters Xbridge Prep OBD C_{18} (размер пор 130 Å, площадь поверхности 185 $м^2/г$, углеродная нагрузка 18%), Phenomenex Luna C18 (размер пор 100 Å, площадь поверхности 440 $м^2/г$, углеродная нагрузка 19%), Phenomenex Synergi-Max C_{18} (размер пор 100 Å, площадь поверхности 475 $м^2/г$, углеродная нагрузка 11-19%), SunFire Prep C_{18} OBD (размер пор 100 Å, площадь поверхности 340 $м^2/г$, углеродная нагрузка 16%) и Phenomenex Gemini (размер пор 110 Å, площадь поверхности 375 $м^2/г$, углеродная нагрузка 14%).

СФХ проводили, как описано для отдельных соединений, с использованием следующих колонок с неподвижной фазой Chiralpak AD-H, Chiralpak IG, Chiralpak IC, Chiralpak AS-H, Chiralcel OJ-H, Chiralcel OZ-H, Phenomenex cellulose-2, Whelk O1 (S, S). Используемые подвижные фазы описаны в отдельных экспериментальных протоколах и обычно состоят из различных количеств CO_2 и спиртовых растворителей, таких как метанол, этанол, изопропанол, $EtOH/H_2O$, содержащий 0,1% NH_3.

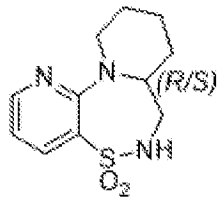
Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Ниже приведен формат представления данных ^{1}H ЯМР: химический сдвиг в м. д. в сторону слабого поля от эталонного тетраметилсилана или до остаточного протия (мультиплетность, константа взаимодействия J в Гц, интеграция).

Химические наименования создавали с использованием программного обеспечения ChemDraw (CambridgeSoft, Кембридж, Массачусетс) или ACD/Name версии 9 (Advanced Chemistry Development, Торонто, Онтарио, Канада).

Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина «около». Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор «около» явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого приведенного значения.

При указании выхода в процентах такой выход относится к массе вещества, для которого указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данного вещества в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации реактивов относятся к массовым соотношениям.

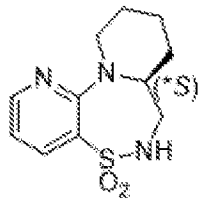
Промежуточное соединение 1: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Стадия A: *трет*-Бутил-2-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. K_2CO_3 (22,6 г, 163 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (50,08 г, 233,7 ммоль) в THF (525 мл) и H_2O (105 мл). Затем добавляли 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (33,0 г, 156 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часа. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этих экстракции получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гексаны/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (60 г, 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389.1; полученное m/z - 290,1 $[M - BOC+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,38 (дт, J=10,2, 5,5 Гц, 1H), 3,93 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,93 (дт, J=12,3, 5,1 Гц, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,62-1,52 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,39 (тдд, J=10,1, 4,8, 2,5 Гц, 2H).

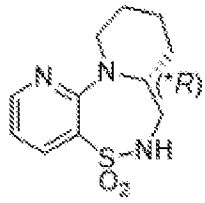
Стадия B: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. Раствор 20% TFA в DCM (165 мл, 2,15 моль) добавляли к *трет*-бутил-2-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилату (55,0 г, 141 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 часа при комнатной температуре, концентрировали досуха при пониженном давлении и повторно растворяли в толуоле (645 мл). Добавляли TEA (119,1 мл, 857,2 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гексаны/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (31 г, 82% (чистота 95%)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,49 (т, J=12,7 Гц, 1H), 3,44-3,31 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 3H), 1,71-1,55 (м, 3H).

Промежуточное соединение 2: (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



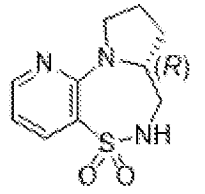
Рацемическую смесь энантиомеров 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное соединение 1, 31 г) разделяли хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (14,6 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,24 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 4,24 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,50 (ддд, J=13,4, 11,9, 6,4 Гц, 1H), 3,47-3,32 (м, 2H), 1,87-1,75 (м, 3H), 1,72-1,56 (м, 3H).

Промежуточное соединение 3: (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Второй элюированный изомер после разделения изомеров хиральной СФХ, описанного для промежуточного соединения 2 (15,2 г), был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,42 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,31 (дк, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 4,23 (дт, J=13,3, 4,8 Гц, 1H), 3,50 (ддд, J=13,5, 12,0, 6,4 Гц, 1H), 3,47-3,31 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 3H), 1,69-1,55 (м, 3H).

Промежуточное соединение 4: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.

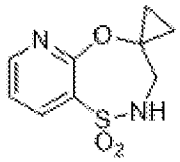


Стадия A: *трет*-Бутил-(R)-2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилат. Воду (17 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-(R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата (7,50 г, 37,4 ммоль) в THF. Последовательно добавляли K_2CO_3 (3,67 г, 26,6 ммоль) и 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (5,25 г, 24,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. THF удаляли при пониженном давлении и смесь разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате

этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: от 0 до 20% EtOAc/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (8,9 г, 95%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,39-8,26 (м, 2H), 7,66 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 3,74-3,51 (м, 1H), 3,12 (т, J=14,1 Гц, 3H), 2,93-2,78 (м, 1H), 1,94-1,63 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

Стадия B: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. TFA в DCM (1:4 об./об., 80 мл) добавляли к *трет*-бутил-(R)-2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилату (8,50 г, 22,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и растворители удаляли при пониженном давлении. Добавили THF (80 мл) и TEA (20 мл, 143,8 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворители при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат. Полученный раствор промывали солевым раствором, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: от 0 до 30% EtOAc/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 г, 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,1; полученное m/z - 240,1 $[M+H]^+$. ^{1} H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,29 (дд, J=13,2, 3,4 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=13,2, 11,9 Гц, 1H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 1H).

Промежуточное соединение 5: 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид.

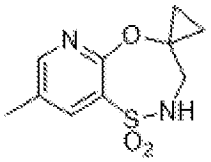


Стадия A: 2-хлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамид. Раствор 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (13,0 г, 61,3 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям к смеси 1-(аминометил)циклопропанола (5,0 г, 57 ммоль), K_2CO_3 (15,0 г, 109 ммоль), THF (20 мл) и H_2O (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г) в виде

желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{11}ClN_2O_3S$, 262,0; полученное m/z - 262,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид. t-BuOK (10 г, 89 ммоль) добавляли порциями к раствору 2-хлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамида (10 г) в DMSO (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов перед концентрацией досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и pH регулировали до ~ 6 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}N_2O_3S$, 226,0; полученное m/z - 227,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44-8,35 (м, 1H), 8,24-8,13 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 3,54-3,43 (м, 2H), 0,91-0,84 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H).

Промежуточное соединение 6: 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид.

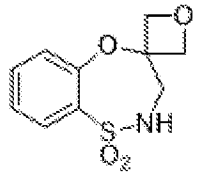


Стадия A: 2-хлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид. 2-Хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид (89,0 г, 394 ммоль) в THF (300 мл) добавляли по каплям к смеси 1-(аминометил)циклопропанола (68,5 г, 413 ммоль) и K_2CO_3 (136 г, 984 ммоль) в THF (1,3 л) и H_2O (400 мл), поддерживая внутреннюю температуру около 0~ 5 °C. Реакционной смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл x 1, 300 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (800 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат/этанол, градиентное элюирование от 9:3:1 до 3:1:0) с последующим растиранием в MTBE (120 мл) с получением указанного в заголовке соединения (42 г, 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, 276,1; полученное m/z - 276,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид. Водный раствор K_2CO_3 (3 M, 152 мл) добавили к смеси 2-хлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамида (42,0 г, 152 ммоль) в DMSO (800 мл) и раствор перемешивали при 95°C в течение 40 часов в

атмосфере N_2. Получили черно-коричневую суспензию. Смесь разбавляли H_2O (1,5 л) и к раствору добавляли 4 н. HCl в MeOH до достижения pH ~ 7. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1 л, а затем 500 мл x 6). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:1 до 1:4) и растирали в MTBE (100 мл) в течение 0,5 часа с получением указанного в заголовке соединения (21,5 г, 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}N_2O_3S$, 240,1; полученное m/z - 241,3. $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H) 8,13 (уш. с, 1H) 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H) 3,49 (с, 2H) 2,34 (с, 3H) 0,86-0,93 (м, 2H) 0,69-0,79 (м, 2H).

Промежуточное соединение 7: 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-1,1-диоксид.

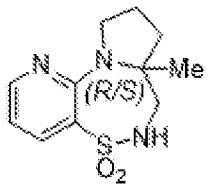


Стадия A: 2-фтор-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)бензолсульфонамид. Смесь 3-(аминометил)оксетан-3-ола (30,0 г, 291 ммоль), 2-фторбензол-1-сульфонилхлорида (38,0 г, 195 ммоль), K_2CO_3 (23,0 г, 217 ммоль), THF (240 мл) и H_2O (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}FNO_4S$, 261,1; полученное m/z - 262,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-1,1-диоксид. Смесь 2-фтор-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)бензолсульфонамида (40 г), t-BuOK (47,0 г, 419 ммоль) и DMSO (150 мл) барботировали N_2 в течение 5 минут и перемешивали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкислили до pH ~2 с помощью 5 н. водного раствора HCl и выливали в H_2O (50 мл). Полученную суспензию фильтровали и промывали H_2O (30 мл) и петролейным эфиром (20 мл). Твердое вещество растирали с помощью петролейного эфира/этилацетата (4:1, 50 мл) и фильтровали, сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23,6 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. Для получения второй части указанного в заголовке соединения фильтрат экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30

мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением второй части указанного в заголовке соединения, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 мм x 10 мкм (элюент: от 10% до 40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением чистого продукта. Продукт суспендировали в воде (20 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (6,35 г) в виде желтого твердого вещества. Общее количество полученного в данном эксперименте соединения составило 30,0 г. ЖХМС (ИЭР): R_T=3,27 мин, масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}NO_4S$ 241,0, полученное m/z - 242,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (т, J=6,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 4,43 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,33 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,74 (д, J=6,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 8: 7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Стадия A: *трет*-бутил-2-циано-2-метилпирролидин-1-карбоксилат. n-BuLi (20 мл, 2,5 M в *н*-гексане, 50 ммоль) добавляли по каплям к раствору диизопропиламина (8,6 мл, 61 ммоль) и THF (120 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-2-цианопирролидин-1-карбоксилата (8,0 г, 41 ммоль) в THF (150 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и затем ее обрабатывали с помощью MeI (5,0 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов перед тем, как ее гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 58%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,59 (уш. с, 1H), 3,48-3,36 (м, 1H), 2,58-2,45 (м, 1H), 2,04-1,85 (м, 3H), 1,70 (уш. с, 3H), 1,52 (уш. с, 9H).

Стадия B: *трет*-бутил-2-(аминометил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат. Ni Ренея (1 г) добавляли к смеси *трет*-бутил-2-циано-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,8 ммоль), метанола (20 мл) и 25% водного раствора NH_3 (5 мл) в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 2 часов. Суспензию фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 74%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 3,61 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,41-3,28 (м, 1H), 3,23 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,08 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,72-2,59 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 1H), 1,69-1,54 (м, 2H), 1,47 (д, J=13,9 Гц, 12H).

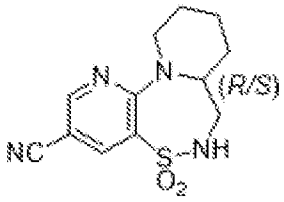
Стадия C: *трет*-бутил-2-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат. 2-Хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (3,5 г, 16 ммоль) добавляли частями к смеси *трет*-бутил-2-(аминометил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (3,6 г, 17 ммоль), K_2CO_3 (2,74 г, 20,0 ммоль) в THF (60 мл) и H_2O (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед разбавлением с помощью H_2O (25 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389.1; полученное m/z - 412,0 $[M+Na]^+$.

Стадия D: 2-хлор-N-((2-метилпирролидин-2-ил)метил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (6,5 мл, 85 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,5 г, 14 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{16}ClN_3O_2S$, 289,1; полученное m/z - 289,9 $[M+H]^+$.

Стадия E: 7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. DIPEA (9,1 мл, 55 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-N-((2-метилпирролидин-2-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (4,0 г, 14 ммоль) и DMSO (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 6 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и полученную смесь промывали H_2O (100 мл x 3). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150×25 мм x 5 мкм (элюент: от 15% до 35% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения. Продукт суспендировали в воде (50 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39-8,32 (м, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,01-1,68 (м, 4H), 0,78 (с, 3H).

Промежуточное соединение 9: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил-5,5-диоксид.



Стадия A: 5-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (29,0 мл, 189 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-2-хлорпиридин-3-амина (25,0 г, 121 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) и температуру раствора поддерживали в диапазоне от 0°C до 5 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут перед добавлением по каплям *трет*-бутилнитрита (22,0 мл, 185 ммоль) в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 2 часов с получением первого раствора. В то время как первый раствор перемешивали, готовили отдельный второй раствор, в котором смесь хлорида меди(I) (18,0 г, 182 ммоль) и уксусной кислоты (200 мл) охлаждали до 0°C и через раствор барботировали газообразный SO_2 (> 1,3 M) в течение 1 часа. Затем первый раствор по каплям добавляли ко второму раствору при 0°C в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали и промывали этилацетатом (30 мл x 2). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (24,5 г, 71%) в виде коричневой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H).

Стадия B: *трет*-бутил-2-(((5-бром-2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. *трет*-Бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (18,1 г, 84,5 ммоль) добавляли к суспензии K_2CO_3 (34,9 г, 253 ммоль) в THF (150 мл) и H_2O (30 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а затем обрабатывали 5-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлоридом (24,5 г, 84,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часа и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 7:3) с получением указанного в заголовке соединения (31 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$, 467,0; полученное m/z - 490,1 $[M+Na]^+$.

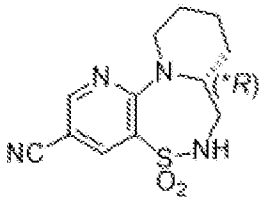
Стадия C: 5-бром-2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (69,0 мл, 995 ммоль) добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-2-((5-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (31 г, 66 ммоль) в

дихлорметане (120 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Затем ее концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$, 367,0; полученное m/z - 367,8 $[M+H]^+$.

Стадия D: 3-бром-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. DIPEA (120 мл, 881 моль) добавляли к смеси 5-бром-2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамида (35 г) в толуоле (120 мл). Полученный раствор перемешивали при 130°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (19 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$, 331,0; полученное m/z - 331,7 $[M+H]^+$.

Стадия E: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил-5,5-диоксид. $Zn(CN)_2$ (16,7 г, 142 ммоль) добавляли к смеси 3-бром-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d: 2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (23,0 г, 69,2 ммоль), Zn (906 мг, 13,9 ммоль) и DMF (100 мл). Смесь барботировали Ar в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (5,07 г, 6,93 ммоль). Полученную смесь барботировали Ar еще 5 минут, а затем перемешивали при 140°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали этилацетатом (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; полученное m/z - 278,9 $[M+H]^+$.

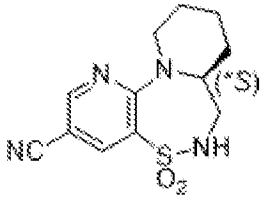
Промежуточное соединение 10: (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил-5,5-диоксид.



Смесь энантиомеров 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил-5,5-диоксида (промежуточное соединение 9, 30,0 г) разделяли хиральной СФХ (неподвижная фаза: Phenomenex cellulose-2, 10 мкм, 250×50 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH/H_2O с 0,1% NH_3) с получением 2 энантиомеров. Первый элюированный энантиомер (12,9 г) обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; полученное m/z - 279,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48-8,00 (м, 1H), 4,45-4,33 (м,

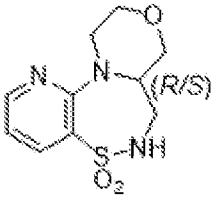
2H), 3,54 (т, J=13,0 Гц, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,26 (дд, J=13,6, Гц, 1H), 1,79-1,49 (м, 6H).

Промежуточное соединение 11: (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил-5,5-диоксид.



Второй элюированный энантиомер после разделения изомеров хиральной СФХ, описанной для промежуточного соединения 10, обозначили (*S) (13,1 г, 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08; полученное m/z - 279,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 3,54 (т, J=13,2 Гц, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,26 (дд, J=13,2, 3,6 Гц, 1H), 1,79-1,49 (м, 6H).

Промежуточное соединение 12: 6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.

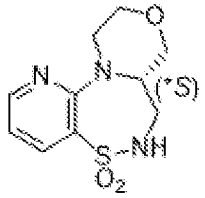


Стадия A: *трет*-бутил-4-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)-1,3-оксазинан-3-карбоксилат. 2-Хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (8,9 г, 42 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил-4-(аминометил)-1,3-оксазинан-3-карбоксилата (10 г, 46 ммоль) и карбоната калия (6,8 г, 49 ммоль) в THF (150 мл) при комнатной температуре. Через 5 часов смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. После отстаивания твердое вещество выпадало из фильтрата. Добавляли этиловый эфир и суспензию перемешивали при комнатной температуре, твердые вещества отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 100%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{22}ClN_3O_5S$, 391,1; полученное m/z - 292,0 $[M–CO_2{}^tBu]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61-8,55 (м, 1H), 8,45-8,39 (м, 1H), 7,44 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,85-5,32 (м, 1H), 4,28-4,04 (м, 1H), 3,92-3,67 (м, 3H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,23-2,97 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия B: 6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. Трифторуксусную кислоту в DCM (165 мл) добавляли к *трет*-бутил-4-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)-1,3-оксазинан-3-карбоксилату (23 г, 58,7 ммоль) при комнатной температуре. Через 2,5 часа смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в толуоле (270 мл). Добавляли TEA (50,0 мл,

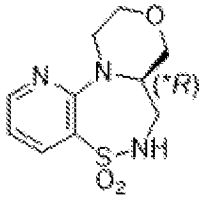
357 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 15 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; полученное m/z - 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 5,46 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,38 (ддт, J=12,0, 4,7, 2,7 Гц, 2H), 4,20-3,98 (м, 1H), 3,89-3,65 (м, 4H), 3,58-3,38 (м, 2H).

Промежуточное соединение 13: (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



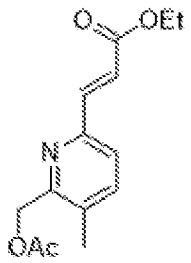
Смесь энантиомеров 6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное соединение 12, 18 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (8,25 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; полученное m/z - 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 5,29 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,46-4,37 (м, 2H), 4,05 (дт, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,74 (дд, J=12,2, 2,0 Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H).

Промежуточное соединение 14: (*R)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Второй элюированный изомер (8,25 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанной для промежуточного соединения 13, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; полученное m/z - 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,23 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 2H), 4,05 (дт, J=11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,74 (дд, J=12,2, 2,0 Гц, 1H), 3,60-3,46 (м, 2H).

Промежуточное соединение 15: этил-(E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилат.



Стадия A: метил-6-хлор-3-метилпиколинат. $SOCl_2$ (90,1 г, 757,6 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-3-метилпиколиновой кислоты (65,0 г, 379 ммоль) в MeOH (300 мл) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0 °C, 0,5 часа при 20-30°C и 6 часов при 50 °C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью EtOAc (300 мл). Органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл x 3), солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (133,0 г, 94%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц $CDCl_3$)δ 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=12 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

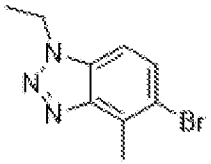
Стадия B: 6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол. К суспензии метил-6-хлор-3-метилпиколината (65,0 г, 350 ммоль) в THF (300 мл) при 0°C в атмосфере N_2 по частям добавляли $NaBH_4$ (79,5 г, 2,1 моль). Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и добавляли по каплям MeOH (60,0 мл) в течение 15 минут и наблюдалось образование пузырьков газа. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл) и перемешивали в течение 1,5 часа. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (104,0 г, 94%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 2,12 (с, 3H).

Стадия C: 6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метилацетат. Ацетилхлорид (213,8 г, 2,09 моль) добавляли к раствору 6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанола (110,0 г, 697,9 ммоль) и TEA (353 г, 3,49 моль) в THF (1,0 л) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов и постепенно нагревали до 40°C в течение периода, составляющего 24 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью EtOAc (350 мл). Органическую часть промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (250 мл x 3), солевым раствором (300 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (95,0 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Стадия D: этил-(E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилат. DMF (500 мл) добавляли к суспензии 6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метилацетата (56,0 г, 280 ммоль), этилакрилата (112 г, 1,12 моль), TEA (56,77 г, 561,0 ммоль), TBAB (78,40 г, 243,2 ммоль), DPPF (22,40 г, 40,41 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (9,07 г, 40,4 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 10 минут, нагревали до 120°C и перемешивали при этой температуре в атмосфере N_2 в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и органическую часть последовательно промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ (500 мл) и солевым раствором (500 мл). Полученную органическую часть сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 60:1 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (47 г, 63%) в виде зеленого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}NO_4$, 263,1; полученное m/z - 263,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц $CDCl_3$)δ 7,65 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=16 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,33 (т, J=8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 16: 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.



Стадия A: N-этил-3-метил-2-нитроанилин. К раствору 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (50,0 г, 322 ммоль) в этаноле (500 мл) добавляли этиламин (210 мл, 3,22 моль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и красный масляный остаток (57,0 г, 98%) использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,46 (уш. с, 1H), 3,21-3,30 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,28-1,36 (м, 3H).

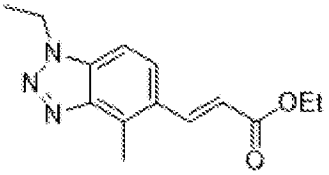
Стадия B: 4-бром-N-этил-3-метил-2-нитроанилин. Параллельно проводили две партии данной реакционной последовательности. NBS (23,4 г, 131 ммоль) добавляли одной порцией к смеси N-этил-3-метил-2-нитроанилина (25,0 г, 138 ммоль) в AcOH (125 мл) при 15 °C. Смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционные смеси из двух параллельных партий объединяли. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением. Добавляли DCM (500 мл). Органическую фазу промывали H_2O (300 мл x 2), водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70,0 г, 97%) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: 4-бром-N^1-этил-3-метилбензол-1,2-диамин. Одной порцией добавляли Fe

(32,3 г, 578 ммоль) к смеси 4-бром-N-этил-3-метил-2-нитроанилина (50,0 г, 192 ммоль) и NH_4Cl (62,1 г, 1,16 моль) в смеси этанола (400 мл) и H_2O (100 мл) при 50 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток обрабатывали H_2O (200 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42,0 г, 94%) в виде красного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,45 (уш. с, 2H), 3,12 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,32 (уш. с, 3H), 1,31 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия D: 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. К смеси 4-бром-N^1-этил-3-метилбензол-1,2-диамина (42,0 г, 183 ммоль) в AcOH (200 мл) при 10°C одной порцией добавляли раствор $NaNO_2$ (13,9 г, 201 ммоль) в воде (10,9 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли в H_2O (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 г, 40%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}BrN_3$, 239,0; полученное m/z - 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,66 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,55-1,67 (м, 3H).

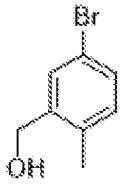
Промежуточное соединение 17: этил-(E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат.



Смесь 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 16, 13,0 г, 54,1 ммоль), этилпроп-2-еноата (6,51 г, 64,9 ммоль, 7,08 мл), $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 г, 4,33 ммоль), TEA (10,9 г, 108 ммоль, 15,0 мл) в DMF (65 мл) барботировали N_2 и затем нагревали до 130°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Остаток вливали в воду (200 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

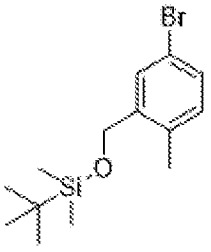
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259,1; полученное m/z - 260,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,63-4,74 (м, 2H), 4,31 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,93 (уш. с, 3H), 1,64 (т, J=6,6 Гц, 3H), 1,37 (т, J=6,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 18: (5-бром-2-метилфенил)метанол.



Параллельно проводили две партии реакционной смеси. К раствору метил-5-бром-2-метилбензоата (26,0 г, 113 ммоль) в THF (260 мл) при 0°C в течение 10 минут в атмосфере N_2 добавляли $LiAlH_4$ (4,74 г, 124 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили последовательным добавлением следующих компонентов: воды (4,75 мл), 15% водного раствора NaOH (4,75 мл) и воды (14,2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (300 мл) и эту фракцию органического растворителя сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат из двух реакционных смесей объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42,0 г, 92%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,00-7,09 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

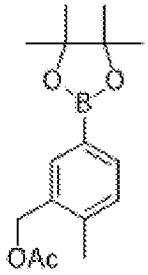
Промежуточное соединение 19: ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан.



TBSCl (89,96 г, 596,8 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-метилфенил)метанола (80,0 г, 398 ммоль) и имидазола (54,2 г, 796 ммоль) в DMF (1,5 л) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в H_2O (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1 л x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (2 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в

заголовке соединения (106 г, 83%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 7,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 0,84 (с, 9H).

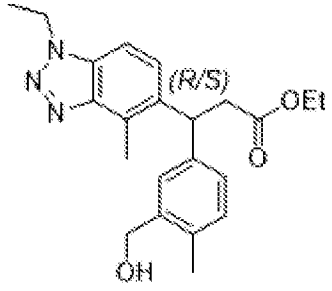
Промежуточное соединение 20: 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетат.



Стадия A: 5-бром-2-метилбензилацетат. Раствор ацетилхлорида (10,6 мл, 149 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли по каплям при 0°C в течение 30 минут к смеси (5-бром-2-метилфенил)метанола (25,0 г, 124 ммоль) и Et_3N (25,1 г, 248 ммоль) в DCM (200 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (26,0 г, 86%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Стадия B: 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетат. B_2Pin_2 (32,6 г, 128 ммоль), AcOK (15,7 г, 160 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (7,83 г, 10,7 ммоль) последовательно добавляли к раствору 5-бром-2-метилбензилацетата (26,0 г, 106 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

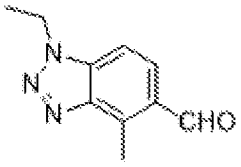
Промежуточное соединение 21: этил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат.



Стадия A: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. Параллельно проводили пять партий данной реакционной последовательности. $[Rh(COD)Cl]_2$ (1,33 г, 2,7 ммоль) добавляли к смеси этил-(E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (промежуточное соединение 17, 7,0 г, 27 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата (промежуточное соединение 20, 15,6 г, 54,0 ммоль) и KOH (1,51 г, 27 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и H_2O (8 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Пять партий реакционных смесей объединяли, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, 52%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,37 (м, 2H), 7,04-7,16 (м, 3H), 5,02 (с, 2H), 4,96 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,62 (к, J=7,6 Гц, 2H), 3,95-4,07 (м, 2H), 2,94-3,15 (м, 2H), 2,83 (уш. с, 3H), 2,22-2,31 (м, 3H), 2,03-2,09 (м, 3H), 1,58 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия B: этил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. Смесь этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (1,39 г, 3,00 ммоль) и карбоната калия (870,4 мг, 6,298 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, затем растворяли в воде и DCM. Полученную двухфазную смесь разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, 96%) в виде пены, которую использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; полученное m/z - 382,1 $[M+H]^+$.

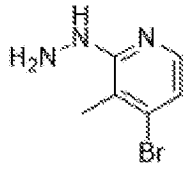
Промежуточное соединение 22: 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид.



Раствор этил-(E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (промежуточное соединение 17, 13,0 г, 50,1 ммоль) в DCM (130 мл) при -78°C в течение 45 минут барботировали озоном. Реакционную смесь нагревали до 15°C и из реакционной смеси продували озон путем барботирования кислорода через раствор. Добавляли Me_2S (30 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 58%) в виде желтого твердого вещества. МС

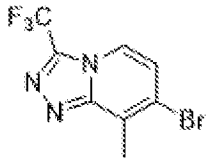
(ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}N_3O$, 189,1; полученное m/z - 190,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,53 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,63-4,77 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 1,66 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 23: 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин.



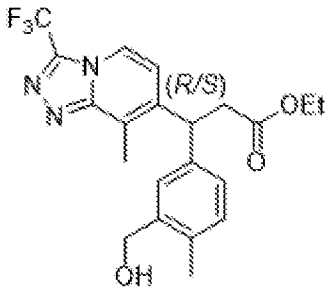
Смесь гидрата гидразина (87,4 г, 1,75 моль) и 4-бром-2-фтор-3-метилпиридина (32,50 г, 171,0 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 6 дней. Затем к смеси добавляли водный раствор NaOH (70 мл, 3 М) и воду (70 мл) и суспензию перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (100 мл) и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (28,9 г, 84%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР: (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (д, J=5.6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H).

Промежуточное соединение 24: 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



TFAA (151,5 мл, 1,1 моль) медленно добавляли к 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридину (промежуточное соединение 23, 10,0 г, 49,5 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов в атмосфере N_2. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл x 2), солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г, 93,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H).

Промежуточное соединение 25: этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: этил (E)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

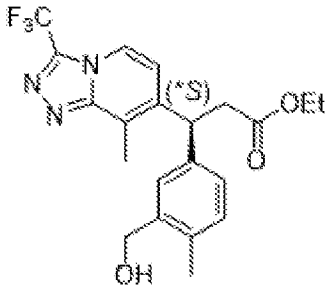
ил)акрилат. Суспензию 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 24, 10,0 г, 35,7 ммоль), этилакрилата (10,7 г, 107,1 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 г, 2,9 ммоль) и TEA (10,8 г, 107,1 ммоль) в DMF (100 мл) барботировали N_2 в течение 10 минут и затем смесь нагревали до 110°C и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 58 часов. Добавляли воду (100 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (80 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали водой (50 мл x 4), солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 6:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$)δ 8,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=16,0 Гц, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия B: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Параллельно проводили восемь партий реакционной смеси. Смесь этил-(E)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (2,0 г, 6,7 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата (промежуточное соединение 20, 2,91 г, 10,0 ммоль), $[Rh(COD)Cl]_2$ (329,5 мг, 0,668 ммоль) и Na_2CO_3 (708,4 мг, 6,7 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и воде (3 мл) барботировали N_2 в течение 10 минут и перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 25 часов. Восемь партий реакционной смеси объединяли. Полученную смесь фильтровали с удалением твердых веществ и собирали фильтрат. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 15:1 до 8:1) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, 75%) в виде желтой камеди. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 6,95 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,97 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,08 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,14 (дд, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия C: этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Параллельно проводили две партии реакционной смеси. Этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (8,5 г, 18,3 ммоль) растворяли в этаноле (200 мл) и перемешивали при 25 °C. К вышеуказанному раствору добавляли 2 М водный раствор HCl (90 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Две партии реакционной смеси объединяли и полученную реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Этанол удаляли при пониженном давлении и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического

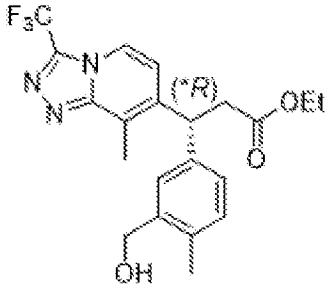
растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 8:1 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 65%) в виде желтой камеди. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,06 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,15 (дд, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 26: этил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Смесь энантиомеров этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25, 16 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (8,04 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,67 (д, J=3,2 Гц, 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,20-1,13 (м, 3H).

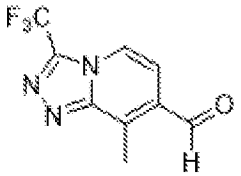
Промежуточное соединение 27: этил-(*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Второй элюированный изомер (7,94 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанной для промежуточного соединения 26, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,67 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,12-4,01 (м,

2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

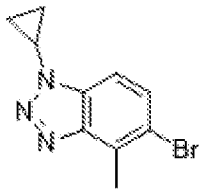
Промежуточное соединение 28: 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид.



Стадия A: 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Смесь 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 24, 38,0 г, 136 ммоль), трифтор(винил)бората калия (36,3 г, 271 ммоль), K_3PO_4 (86,0 г, 405 ммоль), 1,4-диоксана (400 мл) и H_2O (80 мл) барботировали Ar в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (5,0 г, 6,8 ммоль). Полученную смесь барботировали Ar в течение еще 5 минут, а затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную суспензию фильтровали. Фильтрат выливали в H_2O (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (33 г, 99%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8F_3N_3$ 227,1, полученное m/z - 227,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (1,6 г, 4,3 ммоль) добавляли к раствору 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (25,0 г, 110 ммоль) и 1,4-диоксана (600 мл) в дистиллированной H_2O (600 мл). Полученную смесь обрабатывали $NaIO_4$ (75,0 г, 351 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (22 г, 87%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6F_3N_3O$, 229,1, m/z; по результатам анализа: 230,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,52 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H).

Промежуточное соединение 29: 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.



Стадия A: N-циклопропил-3-метил-2-нитроанилин. Параллельно проводили три партии реакционной смеси. Смесь 1-фтор-3-метил-2-нитробензола (10 г, 64,46 ммоль), циклопропанамина (18,40 г, 322,3 ммоль, 22,33 мл) и TEA (13,05 г, 128,9 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивали при 112°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционные смеси из трех партий объединяли, разбавляли EtOAc (200 мл) и последовательно промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35 г, 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

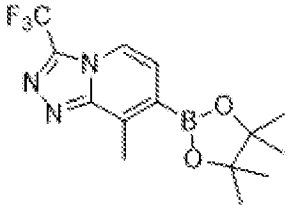
Стадия B: 4-бром-N-циклопропил-3-метил-2-нитроанилин. NBS (30,79 г, 172,9 ммоль) добавляли к смеси N-циклопропил-3-метил-2-нитроанилина (35,0 г, 182 ммоль) в AcOH (300 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Реакционную смесь выливали в воду (1000 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (500 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (46 г, 93%) в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}BrN_2O_2$, 270,0; полученное m/z - 270,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: 4-бром-N^1-циклопропил-3-метилбензол-1,2-диамин. Смесь Ni Ренея (8,60 г, 100 ммоль) и 4-бром-N-циклопропил-3-метил-2-нитроанилина (30,0 г, 110 ммоль) в этаноле (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали этанолом (50 мл x 2) и растворители удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 г, 61%) в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}BrN_2$, 240,0; полученное m/z - 240,7 $[M+H]^+$.

Стадия D: 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Раствор $NaNO_2$ (7,76 г, 112 ммоль) в H_2O (30 мл) добавляли к раствору 4-бром-N^1-циклопропил-3-метилбензол-1,2-диамина (26,0 г, 107 ммоль) в 2 M HCl (250 мл, 500 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли CH_2Cl_2 (300 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (200 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/CH_2Cl_2, градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением указанного в

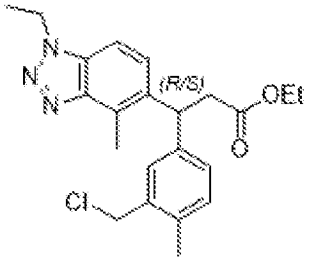
заголовке соединения (8,4 г, 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}BrN_3$, 251,0; полученное m/z - 251,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 1,38-1,27 (м, 4H).

Промежуточное соединение 30: 8-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



Смесь 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 24, 1,2 г, 4,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (5,4 г, 21 ммоль), KOAc (1,26 г, 12,8 ммоль) и толуола (15 мл) барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (314 мг, 0,429 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем перемешивали при 80°C в течение 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

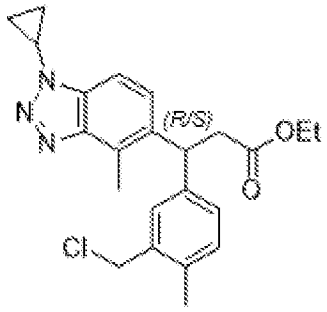
Промежуточное соединение 31: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат.



Тионилхлорид (0,85 мл, 12 ммоль) добавляли к раствору этил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (промежуточное соединение 21, 2,94 г, 7,71 ммоль) в DCM (38 мл). К раствору добавляли пять капель DMF и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,05 г, 99%) в виде масла, которое использовали без

дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399,2; полученное m/z - 400,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 32: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат.



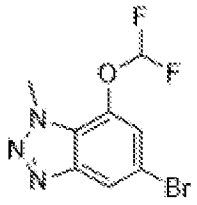
Стадия A: этил-(E)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. К смеси 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 29, 1,25 г, 4,96 ммоль), карбоната калия (1,38 г, 9,99 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (364 мг, 0,497 ммоль) и этил-(E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (1,37 г, 6,05 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (17 мл) и воду (5 мл). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4,5 часа. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®. Слой промывали этилацетатом. Фильтрат собирали, промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% этилацетата/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (980 мг, 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{17}N_3O_2$, 271,1; полученное m/z - 272,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. (3-(Гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (907 мг, 5,46 ммоль), триэтиламин (0,76 мл, 5,5 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (92 мг, 0,19 ммоль) добавляли к раствору этил-(E)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (980 мг, 3,6 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (12 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Затем добавляли дополнительное количество (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (905 мг, 5,45 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (92 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 часа. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой и этилацетатом. Полученную двухфазную смесь отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-50% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2;

полученное m/z - 394,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 97%) получали, используя условия, аналогичные описанным для промежуточного соединения 31, где этил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат использовали вместо этил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,2; полученное m/z - 412,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 33: 5-бром-7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.



Стадия A: 2-(дифторметокси)-6-нитроанилин. К раствору 2-амино-3-нитрофенола (20,2 г, 131 ммоль) в DMF (130 мл) и воде (13 мл) добавляли хлордифторацетат натрия (49,8 г, 327 ммоль) и K_2CO_3 (27,1 г, 196 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере Ar с обратным холодильником в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органическую фазу промыли 1 н. водным раствором NaOH (200 мл). Основную водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 40% DCM/гексана) с получением указанного в заголовке соединения (14,6 г, 55%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (дд, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,67 (дд, J=8,8, 7,8 Гц, 1H), 6,54 (т, J=72,8 Гц, 1H), 6,47-6,25 (м, 2H).

Стадия B: 4-бром-2-(дифторметокси)-6-нитроанилин. К раствору 2-(дифторметокси)-6-нитроанилина (14,6 г, 71,3 ммоль) в AcOH (182 мл) добавляли ацетат натрия (9,36 г, 114 ммоль), а затем бром (4,05 мл, 78,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в условиях внешней среды в течение 20 минут. Добавляли воду (180 мл) и осадок собирали вакуумной фильтрацией и высушивали на воздухе. Это желтое твердое вещество далее сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15,3 г, 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_5BrF_2N_2O_3$, 284,0; полученное m/z - 284,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J=72,0 Гц, 1H), 6,49-6,26 (м, 2H).

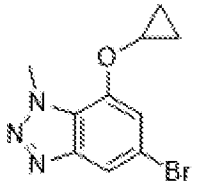
Стадия C: 4-бром-2-(дифторметокси)-N-метил-6-нитроанилин. К раствору 4-бром-2-(дифторметокси)-6-нитроанилина (15,3 г, 54,2 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2,60 г, 65,0 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали при 0°C в атмосфере Ar в течение 45 минут. Затем добавляли йодметан (3,71 мл, 59,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °C. Реакционную смесь вливали в воду (250 мл). Смесь фильтровали и осадок промывали водой, сушили на воздухе и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15,7 г), которое использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_7BrF_2N_2O_3$, 298,0; полученное m/z - 299,0 $[M+H]^+$.

Стадия D: 4-бром-6-(дифторметокси)-N^1-метилбензол-1,2-диамин. К раствору 4-бром-2-(дифторметокси)-N-метил-6-нитроанилина (15,7 г, 52,9 ммоль) в AcOH (160 мл) добавляли цинк (10,4 г, 159 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, тщательно промывая с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток дважды концентрировали из толуола при пониженном давлении с удалением остаточной AcOH. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: от 0 до 40% EtOAc/гептанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (6,34 г, 45%) в виде красного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_9BrF_2N_2O$, 268,0; полученное m/z - 269,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,65-6,63 (м, 1H), 6,47 (т, J=73,8 Гц, 1H), 3,88-4,16 (м, 2H), 2,66 (с, 3H).

Стадия E: 5-бром-7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. К 4-бром-6-(дифторметокси)-N^1-метилбензол-1,2-диамину (6,34 г, 23,7 ммоль) добавляли H_2SO_4 (10% водный раствор, 24 мл, 450 ммоль). Полученную суспензию охлаждали до 0 °C. Медленно добавляли нитрит натрия (2,29 г, 33,2 ммоль) в течение более 6 минут и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли воду (50 мл) и смесь фильтровали. Собранное желтовато-коричневое твердое вещество промывали водой (дважды) и сушили на воздухе. Затем смесь дополнительно сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,71 г), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6BrF_2N_3O$, 279,0; полученное m/z - 280,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 6,72 (т, J=72,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 3H).

Промежуточное соединение 34: 5-бром-7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.



Стадия A: 2-циклопропокси-6-нитроанилин. Смесь моногидрата гидроксида цезия (16,08 г, 95,76 ммоль), DMSO (50 мл), 2-амино-3-нитрофенола (14,71 г, 95,44 ммоль) и циклопропилбромида (21,1 г, 174 ммоль) помещали в колбу высокого давления объемом 500 мл с завинчивающейся крышкой, продували аргоном в течение 1 минуты, затем

герметизировали и перемешивали при 150 °C. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали дополнительным количеством бромида циклопропила (24,44 г, 202,0 ммоль), аргон барботировали через раствор в течение 30 секунд, затем реакционный сосуд повторно герметизировали и перемешивали при 150 °C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обеспечивали отстаивание реакционной смеси в течение 9 недель. Затем реакционную смесь вылили в воду (400 мл) и добавляли диэтиловый эфир: DCM (600 мл) в соотношении 5:1. Темная эмульсия была образована и ее фильтровали через диатомит, такой как Celite®, чтобы обеспечить разделение органического и водного слоев. Водный слой фильтрата отделяли и экстрагировали с помощью DCM (1×600 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток сначала очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 95:5 до 70:30). Поскольку примеси все еще присутствовали, остаток затем снова очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 95:5 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (2,22 г, 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}N_2O_3$, 194,1; полученное m/z - 195,0 $[M+H]^+$. ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (дд, J=1,3, 8,8 Гц, 1Н), 7,28-7,24 (м, 1Н), 6,62 (т, J=8,2 Гц, 1Н), 6,33 (уш. с, 2Н), 3,83-3,78 (м, 1Н), 0,90-0,80 (м, 4Н).

Стадия B: 4-Бром-2-циклопропокси-6-нитроанилин. Смесь 4-бром-2-циклопропокси-6-нитроанилина (2,10 г, 10,8 ммоль), HOAc (23 мл) и ацетата натрия (1,405 г, 17,13 ммоль) перемешивали при 10-15°C при одновременном добавлении по каплям раствора брома (1,92 г, 12,0 ммоль) в HOAc (5 мл) в течение 6 минут. Охлаждающую баню сразу же удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2,5 часа реакционную смесь обрабатывали водой (90 мл) в течение 3-4 минут, фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (2×25 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,92 г, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_9BrN_2O_3$, 272,0; полученное m/z - 273,0, 275,0 $[M+H]^+$. ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,36 (уш. с, 2Н), 3,80 (тт, J=5,8, 3,0 Гц, 1Н), 0,95-0,82 (м, 5Н).

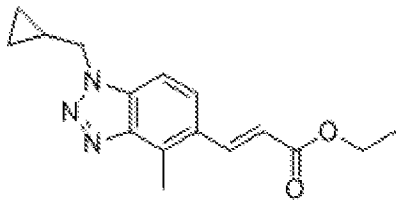
Стадия C: 4-бром-2-циклопропокси-N-метил-6-нитроанилин. Раствор 4-бром-2-циклопропокси-6-нитроанилина (2,79 г, 10,2 ммоль) и DMF (41 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере аргона при одновременном добавлении одной порцией NaH (60,8% дисперсия в минеральном масле, 0,451 г, 11,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Поддерживая реакционную смесь при 0 °C, в течение 10 минут по каплям добавляли раствор MeI (1,605 г, 11,31 ммоль) в DMF (8,5 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 40 минут и затем обрабатывали водой (60 мл) по каплям в течение 6 минут. Перемешивание останавливали еще при 0°C в течение ~ 30 минут и реакционную смесь затем фильтровали. Фильтровальный осадок промывали водой (2×25 мл), сушили при пониженном давлении и

очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$, 286,0; полученное m/z - 287,1, 289,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,72 (тт, J=5,9, 3,0 Гц, 1H), 3,13 (д, J=5,1 Гц, 3H), 0,90-0,80 (м, 4H).

Стадия D: 4-бром-6-циклопропокси-N^1-метилбензол-1,2-диамин. Раствор 4-бром-2-циклопропокси-N-метил-6-нитроанилина (1,51 г, 5,26 ммоль) и HOAc (26 мл) перемешивали при комнатной температуре при одновременном добавлении одной порции железного порошка (1,47 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и фильтровали через диатомит, такой как Celite®. Фильтровальный осадок промывали с помощью EtOAc (4×30 мл), объединенные фильтраты концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и 10 M NaOH (20 мл). Полученную эмульсию фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и фильтровальный осадок промывали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1×100 мл) и фракции органического растворителя объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}BrN_2O$, 256,0; полученное m/z - 257,0, 259,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,82-3,58 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 3H), 0,84-0,70 (м, 4H).

Стадия E: 5-бром-7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Густую суспензию 4-бром-6-циклопропокси-N^1-метилбензол-1,2-диамина (1,39 г, 5,41 ммоль) в воде (4,9 мл) и H_2SO_4 (1,2 мл, 23 ммоль) при 0°C обрабатывали раствором нитрита натрия (0,536 г, 7,77 ммоль) в воде (4,9 мл) в виде прерывистого тонкого потока с помощью шприца в течение 4 минут при периодическом перемешивании шпателем густой смеси. Смесь периодически перемешивали шпателем и встряхивали при 0°C в течение дополнительных 10 минут, после чего реакционную смесь разбавляли до легко перемешиваемой смеси. Через 35 минут при 0°C реакционную смесь гасили водой (10 мл), обеспечивали остывание на ледяной бане и фильтровали. Фильтровальный осадок промывали водой (4×10 мл) и фильтровальный осадок сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, 90%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}BrN_3O$, 267,0; полученное m/z - 268,0, 270,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 3H), 3,94-3,88 (м, 1H), 0,98-0,85 (м, 4H).

Промежуточное соединение 35: этил-(E)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат.



Стадия A: N-(циклопропилметил)-3-метил-2-нитроанилин. Раствор 3-фтор-2-нитротолуола (6,92 г, 44,6 ммоль), циклопропилметиламина (4,45 г, 62,6 ммоль) и TEA (6,2 мл, 45 ммоль) нагревали в герметичной пробирке до 150°C в атмосфере аргона. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, объединяли и разделяли между EtOAc (80 мл) и 1 M NaH_2PO_4 (80 мл). Фракцию органического растворителя сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного 7 мол. % EtOAc (9,36 г, 102%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_2$, 206,2; полученное m/z - 207,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,18-1,08 (м, 1H), 0,66-0,55 (м, 2H), 0,33-0,24 (м, 2H).

Стадия B: 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-метил-2-нитроанилин. Смесь N-(циклопропилметил)-3-метил-2-нитроанилина (9,2 г, 44,6 ммоль), HOAc (90 мл) и N-бромсукцинимида (7,93 г, 44,6 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 4 минут и затем нагревали до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 35 г прозрачного оранжево-красного масла. 10 M NaOH (40 мл) добавляли порциями к прозрачному оранжево-красному маслу, а затем реакционную смесь разделяли между водой (60 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой (pH~ 14) экстрагировали с помощью EtOAc (1×50 мл) и фракции органического растворителя объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}BrN_2O_2$, 284,0; полученное m/z - 285,0, 287,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,78 (уш. с, 1H), 2,99 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,14-1,04 (м, 1H), 0,63-0,54 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H).

Стадия C: 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-метилбензол-1,2-диамин. Смесь 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-метил-2-нитроанилина (11,71 г, 41,07 ммоль), HOAc (123 мл) и железного порошка (11,48 г, 205,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Затем реакционную смесь фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и фильтровальный осадок промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 33,7 г темного масла. Затем к остатку добавляли 3 M NaOH (133 мл) и EtOAc (1 × 100 мл), полученную эмульсию фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и фильтровальный осадок промывали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). В результате получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

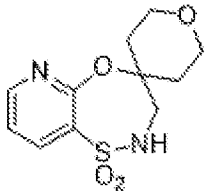
концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9,6 г, 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}BrN_2$, 255,2; полученное m/z - 255,1, 257,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,41 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,51 (уш. с, 3H), 2,90 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,21-1,07 (м, 1H), 0,63-0,50 (м, 2H), 0,29-0,14 (м, 2H).

Стадия D: 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Раствор, содержащий 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-метилбензол-1,2-диамин (9,34 г, 36,6 ммоль), HOAc (110 мл) и MeOH (110 мл), перемешивали при 0°C с добавлением по каплям раствора нитрита натрия (3,55 г, 51,4 ммоль) в воде (50 мл) в течение 5 минут посредством капельной воронки с выравниванием давления. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем частично концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих органических растворителей. Оставшийся раствор выливали на лед (300 мл), нейтрализовали твердым K_2CO_3 до pH ~7 и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). В результате этого экстрагирования получали множество фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, используя два разных набора условий. В первой колонке использовали гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 80:20 до 60:40, а во второй колонке использовали гептаны/этилацетат от 90:10 до 75:25, градиентное элюирование в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}BrN_3$, 265,0; полученное m/z - 266,0, 268,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 1H), 0,70-0,59 (м, 2H), 0,54-0,46 (м, 2H).

Стадия E: этил-(E)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. Смесь 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (3,9 г, 14,7 ммоль), DMF (7,3 мл), DIPEA (7,6 мл, 44 ммоль), три-*о*-толилфосфина (0,894 г, 2,94 ммоль), этилакрилата (3,2 мл, 29 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (0,331 г, 1,47 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 80 °C. Через 60 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между 0,5 М NaH_2PO_4 (100 мл) и EtOAc:диэтиловый эфир в соотношении 1:1 (100 мл). Фракцию органического растворителя отделяли и промывали 0,5 М NaH_2PO_4 (1×100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 60:40 до 80:20) с получением 2,9 г указанного в заголовке соединения, которое все еще содержало некоторое количество примесей. Для дополнительной очистки указанного в заголовке соединения его нагревали с обратным холодильником в 200 мл диэтилового эфира в течение ~10 минут, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,49 г, 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{19}N_3O_2$, 285,2;

полученное m/z - 286,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,42 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,50 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,44-1,34 (м, 4H), 0,69-0,62 (м, 2H), 0,52-0,47 (м, 2H).

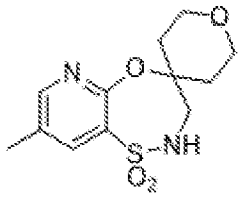
Промежуточное соединение 36: 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид.



Стадия A: 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (4,24 г, 20,0 ммоль) добавляли к смеси 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (2,62 г, 20,0 ммоль) и K_2CO_3 (4,14 г, 30,0 ммоль) в THF (70 мл) и воде (15 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли H_2O (30 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-((1-гидроксициклогексил)метил)пиридин-3-сульфонамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{17}ClN_2O_3S$, 304,1; полученное m/z - 307,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-Хлор-N-((1-гидроксициклогексил)метил)пиридин-3-сульфонамид повторно растворяли в DMF (20 мл) и добавляли K^tOBu (5,60 г, 50 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и регулировали pH до ~3-4 путем добавления 1 M водного раствора HCl. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; полученное m/z - 271,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,37 (м, 1H), 8,25 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,49-7,29 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,75-3,52 (м, 4H), 1,84-1,57 (м, 4H).

Промежуточное соединение 37: 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид.

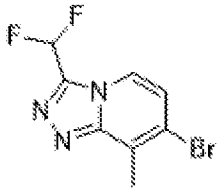


Стадия A: 2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид. 2-Хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид (2,60 г, 20 ммоль) добавляли к смеси 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (2,62 г, 20,0 ммоль) и K_2CO_3 (4,14 г, 30,0 ммоль) в THF (70 мл) и воде (15 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли H_2O (30 мл) и этилацетат. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые

объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,30 г, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{17}ClN_2O_4S$, 320,1; полученное m/z - 321,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,51-8,36 (м, 1H), 8,34-8,24 (м, 1H), 3,81-3,57 (м, 4H), 2,99 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,76-1,60 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H).

Стадия B: 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид. 2-Хлор-N-((4-гидроситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид (4,20 г, 13,2 ммоль) растворяли в DMSO (12 мл) и добавляли K^{t}OBu (3,68 г, 32,8 ммоль). Смесь нагревали при 95°C в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали, pH смеси регулировали до 5 путем добавления 5 M водного раствора HCl. К раствору добавляли этилацетат. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{16}N_2O_4S$, 284,1; полученное m/z - 285,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,14-3,90 (м, 2H), 3,79-3,63 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,67 (д, J=6,0 Гц, 4H).

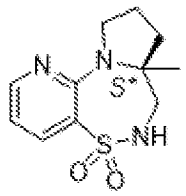
Промежуточное соединение 38: 7-бром-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



2,2-дифторуксусный ангидрид (34,50 г, 197,9 ммоль) медленно добавляли в 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин (промежуточное соединение 23, 2,00 г, 9,99 ммоль). Сначала реакционная смесь начинала кипеть с обратным холодильником, и твердые вещества становились желтыми, но в течение 5 минут реакционная смесь становилась однородной. Реакционную смесь нагревали до 50 °C. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100 мл), а затем насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до достижения pH раствора 7-8 и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6BrF_2N_3$, 262,1; полученное m/z - 262,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 2,76 (д, J=0,8 Гц, 3H).

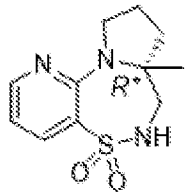
Промежуточное соединение 39: (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-

f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



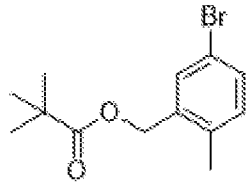
Смесь энантиомеров 7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное соединение 8, 2,9 г) разделяли с помощью хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S, S) 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% изопропанола) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (1,3 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40-8,36 (м, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,07-1,88 (м, 4H), 0,94 (с, 3H).

Промежуточное соединение 40: (*R)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Второй элюированный изомер (1,25 г) после разделения изомеров с помощью хиральной СФХ, описанной для промежуточного соединения 39, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; полученное m/z - 254,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 4,90-4,74 (м, 1H), 4,07-3,94 (м, 1H), 3,69-3,56 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,07-1,88 (м, 4H), 0,94 (с, 3H).

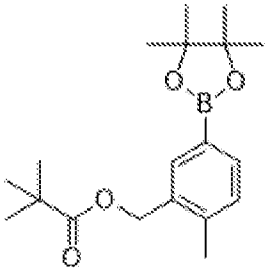
Промежуточное соединение 41: 5-бром-2-метилбензилпивалат.



Пивалоилхлорид (119 мл, 966 ммоль) добавляли по каплям к раствору (5-бром-2-метилфенил)метанола (87,8 г, 437 ммоль), триэтиламина (243 мл, 1,75 моль) и дихлорметана (800 мл), который охлаждали до 0 °C. Обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, после чего выливали ее в воду (600 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный

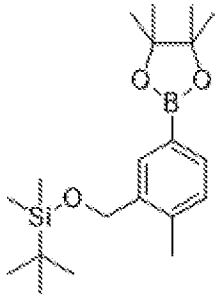
эфир) с получением указанного в заголовке соединения (160 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,13 (с, 9H).

Промежуточное соединение 42: 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалат.



Смесь 5-бром-2-метилбензилпивалата (промежуточное соединение 41, 40,0 г, 140 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (53,5 г, 211 ммоль), KOAc (55,1 г, 561 ммоль) и 1,4-диоксана (600 мл) барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl_2 (8,2 г, 11 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение еще 5 минут, а затем нагревали до 90°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Затем смесь выливали в H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Этот остаток сначала очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 10:1) и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя колонку SANPONT C_{18}, 250 мм x 50 мм x 5 мкм (элюент: от 50% до 95% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,28 (с, 12H), 1,14 (с, 9H).

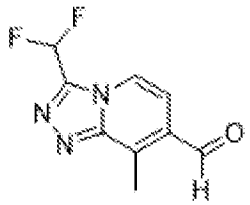
Промежуточное соединение 43: *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)силан.



Комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида и дихлорметана (655 мг, 0,79 ммоль) добавляли к смеси ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (промежуточное соединение 19, 5,00 г, 15,9 ммоль), бис(пинаколато)дибора (8,19 г, 32,3 ммоль), ацетата калия (4,64 г, 47,3

ммоль) и 1,4-диоксана (45,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. После фильтрации смеси через слой диатомита фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли между этилацетатом и водой и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: от 0 до 50% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,06 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,24 (с, 12H), 0,84 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Промежуточное соединение 45: 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид.

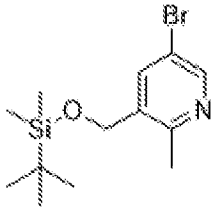


Стадия A: 3-(дифторметил)-8-метил-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. $Pd(dppf)Cl_2$ (11,1 г, 15,2 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 38, 40,0 г, 152 ммоль), винилтрифторбората калия (40,9 г, 305 ммоль) и K_3PO_4 (97,2 г, 457 ммоль) в H_2O (100 мл) и 1,4-диоксане (400 мл) при 25 °C. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере N_2. Коричневатую суспензию фильтровали, фильтрат выливали в H_2O (200 мл) и эту водную суспензию экстрагировали с помощью DCM (300 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и промывали солевым раствором (300 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт растирали с помощью петролейного эфира (300 мл) и фильтровали, сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30 г, 89%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия B: 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. $K_2OsO_4.2H_2O$ (2,11 г, 5,74 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 3-(дифторметил)-8-метил-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (30,0 г, 143 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мл) и H_2O (450 мл) при 25 °C, а затем добавляли $NaIO_4$ (92,0 г, 430 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (500 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с помощью петролейного эфира (500 мл), затем растворитель отфильтровывали и твердое вещество высушивали в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (20,6 г, 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_7F_2N_3O$, 211,1; полученное m/z - 211,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,55 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40-7,17 (м, 1H), 3,12 (с, 3H).

Промежуточное соединение 46: 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин.

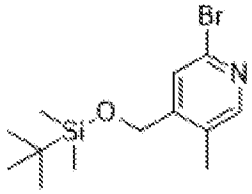


Стадия A: (5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метанол. $NaBH_4$ (9,40 г, 248 ммоль) добавляли порциями к раствору этил-5-бром-2-метилникотината (20,2 г, 82,8 ммоль) и MeOH (100 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Смесь гасили с помощью H_2O (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (120 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование, 100 0 до 4: 1) с получением указанного в заголовке соединения (14,2 г) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,47 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,50 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H).

Стадия B: 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин. TBSCl (14,5 г, 96,2 ммоль) добавляли к раствору (5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метанола (13 г, 64 ммоль), 1H-имидазола (13,1 г, 192 ммоль) и дихлорметана (120 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомита и слой промывали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (16,8 г). Оставшийся неочищенный продукт (16,8 г) объединяли с другой партией, полученной из (5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метанола (14,2 г, 70,3 ммоль) с получением 35,4 г, который растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (200 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 10:1) и

дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Synergi Max-RP, 250 мм x 50 мм x 10 мкм (элюент: от 50% до 99% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения. Продукт суспендировали в воде (50 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (26 г, 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}BrNOSi$, 315,1; полученное m/z - 316 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Промежуточное соединение 47: 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин.



Стадия A: 4-йод-5-метилпиридин-2(1H)-он. Концентрированную HCl (200 мл) добавляли к 2-фтор-4-йод-5-метилпиридину (100 г, 422 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (1:1, 400 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили водой (400 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 0°C и твердые вещества выделяли посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали диэтиловым эфиром (100 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (79 г, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C_6H_6INO, 234,9; полученное m/z - 235,8 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,47 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 2,10 (с, 3H).

Стадия B: метил 5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилат. 4-Йод-5-метилпиридин-2(1H)-он (59,5 г, 253 ммоль), MeOH (1 л) и K_2CO_3 (35,0 г, 253 ммоль) добавляли в сосуд для гидрогенизации объемом 2 л. Полученную смесь продували N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(OAc)_2$ (11,4 г, 50,8 ммоль) и dcpp•$2HBF_4$ (31,0 г, 50,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) при 80°C в течение 36 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с помощью этилацетата (500 мл) и твердые вещества отделяли посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали этилацетатом (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (58 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

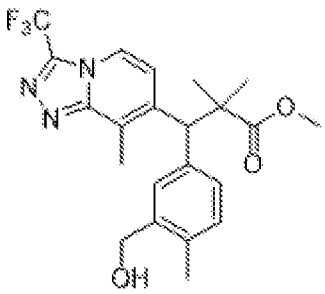
Стадия C: метил-2-бром-5-метилизоникотинат. $POBr_3$ (222,3 г, 775,4 ммоль) добавляли к раствору 5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (45,0 г) в толуоле (500 мл). Полученную смесь нагревали до 120°C в течение 15 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь объединяли с другой партией, полученной из метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (13,0 г), и полученную

смесь выливали в смесь лед/вода (500 мл). pH полученного раствора регулировали до pH=8 водным раствором NaOH (5 н.), а затем раствор экстрагировали с использованием этилацетата (500 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (400 мл x 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (с, 1H), 8,39-8,23 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

Стадия D: (2-бром-5-метилпиридин-4-ил)метанол. $NaBH_4$ (5,92 г, 157 ммоль) добавляли к раствору метил-2-бром-5-метилизоникотината (18 г, 78 ммоль) в MeOH (400 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа перед гашением с помощью H_2O (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (17 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C_7H_8BrNO, 200,9. полученное m/z - 201,8 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,55 (уш. с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,18-2,09 (м, 3H).

Стадия E: 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин. TBSCl (7,76 г, 51,5 ммоль) добавляли к раствору (2-бром-5-метилпиридин-4-ил)метанола (8,00 г, 39,6 ммоль), 1H-имидазола (8,08 г, 119 ммоль) и дихлорметана (100 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь объединяли с другой партией, полученной из (2-бром-5-метилпиридин-4-ил)метанола (1,6 г, 7,9 ммоль). Объединенную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки SANPONT C_{18}, 250 мм x 80 мм x 10 мкм (элюент: от 70% до 100% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3). Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали, суспендировали в воде (25 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}BrNOSi$ 315,1 полученное m/z - 316,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 2,15 (с, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,14 (с, 6H).

Промежуточное соединение 48: метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: 5-(гидрокси(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. К смеси 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида (промежуточное соединение 28, 2,00 г, 8,73 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалата (промежуточное соединение 42, 3,80 г, 11,4 ммоль) и K_2CO_3 (3,74 г, 27,1 ммоль) в THF добавляли три(1-нафтил)фосфин (106 мг, 0,60 ммоль) и хлорид палладия(II) (285 мг, 0,67 ммоль). После нагревания при 60°C в течение 24 часов реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, 50,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; полученное m/z - 436,1 $[M+H]^+$.

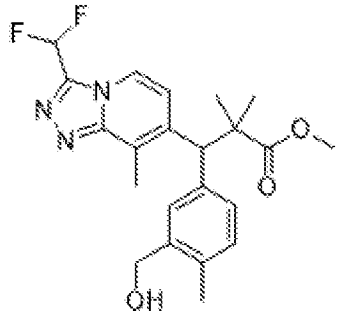
Стадия B: 5-(хлор-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. К раствору 5-(гидрокси(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалата (1,80 г, 4,13 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (3,50 мл, 47,8 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь медленно добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната и экстрагировали диэтиловым эфиром. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,1; полученное m/z - 454,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. К смеси 5-(хлор-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалата (1,10 г, 2,42 ммоль), диметилкетенметилтриметилсилилацеталя (1,61 мл, 7,93 ммоль) в DCM (32 мл) добавляли бромид индия(III) (200 мг, 0,56 ммоль). Через 18 часов реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при

пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 519,2; полученное m/z - 520,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор метоксида натрия в метаноле (1,0 мл, 4,37 ммоль, 25% вес./вес.) добавляли к раствору метил-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (760 мг, 1,46 ммоль) в метаноле и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: 0-80% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 99%). Альтернативный способ получения этого соединения описан при получении промежуточного соединения 48, стадии A-I. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 435,2; полученное m/z - 436,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,12 (дд, J=7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Промежуточное соединение 49: метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. Смесь 3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида (промежуточное соединение 19, 0,5 г, 2,4 ммоль), *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)силана (промежуточное соединение 45, 1,3 г, 3,5 ммоль), хлорида палладия(II) (22 мг, 0,1 ммоль), карбоната калия (1,0 г, 7,3 ммоль) и три-1-нафтилфосфина (57 мг, 0,1 ммоль) помещали в реакционный сосуд с последующим добавлением THF (15 мл). Флакон закрывали крышкой и дегазировали путем барботирования аргона через реакционную смесь в течение 5 минут, затем реакционную

смесь перемешивали в течение ночи в предварительно нагретом блоке при 75 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через диатомит и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$, 447,2; полученное m/z - 448,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,29 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,09-7,02 (м, 1Н), 6,08 (с, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 3,26 (с, 1Н), 2,57 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 0,80 (с, 9Н), 0,00 (д, J=4,7 Гц, 6Н).

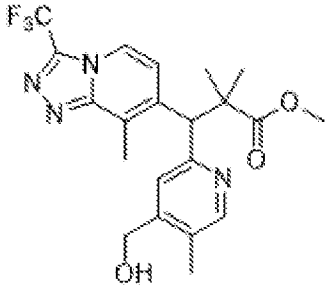
Стадия B: 7-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Тионилхлорид (1,6 мл, 23 ммоль) добавляли к раствору (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (7,8 г, 17 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (7,8 мл, 35 ммоль) в DCM (86 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}ClF_2N_3OSi$, 465,2; полученное m/z - 466,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,42-7,36 (м, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,26-7,03 (м, 4Н), 6,42 (с, 1Н), 4,62 (с, 2Н), 4,08 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 2,74 (д, J=0,7 Гц, 3Н), 2,19 (с, 3Н), 0,79 (с, 9Н), 0,29 - -0,22 (м, 6Н).

Стадия C: метил-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. ((1-Метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (16 мл, 79 ммоль) добавляли к раствору 7-((3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (7,5 г, 16 ммоль) в DCM (80 мл). Добавляли бромид индия(III) (1,7 г, 4,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{39}F_2N_3O_3Si$, 531,3; полученное m/z - 532,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 7,14-7,06 (м, 1Н), 7,06-6,96 (м, 2Н), 4,79 (с, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 3,54 (с, 3Н), 2,73-2,67 (м, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,39 (с, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 0Н), 0,83 (с, 9Н), 0,00 (дд, J=16,9, 5,9 Гц, 6Н).

Стадия D: метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-

3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 23 мл, 23 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (6,0 г, 11 ммоль) в THF (62 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем дважды экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (4,6, 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3$, 417,2. полученное m/z - 418,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,81 (с, 1H), 4,68 (д, J=3,8 Гц, 2H), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Промежуточное соединение 50: метил-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: (4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. *н*-Бутиллитий (2,0 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридина (промежуточное соединение 47, 2,0 г, 6,3 ммоль) в THF (14 мл) при -78°C в атмосфере азота. Эту реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 минут с получением литированной реакционной смеси. Раствор 3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида (промежуточное соединение 28, 1,2 г, 5,1 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям к литированной реакционной смеси. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 5 минут. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; полученное m/z - 467,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (т,

J=0,8 Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,65 (дд, J=15,6, 1,1 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=15,6, 1,0 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06 (с, 1H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,78 (с, 9H), 0,84-0,72 (м, 1H), 0,05 (с, 3H).

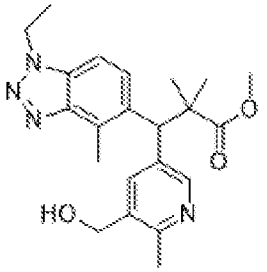
Стадия B: 7-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Тионилхлорид (0,3 мл, 4,2 ммоль) добавляли к раствору (4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (1,5 г, 3,2 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (1,4 мл, 6,4 ммоль) в DCM (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гептанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; полученное m/z - 485,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,58 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 1H), 2,71 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,86-0,74 (м, 1H), 0,05 (с, 3H).

Стадия C: метил-3-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. ((1-Метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (6,1 мл, 30 ммоль) добавляли к раствору 7-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (3,0 г, 6,2 ммоль) в DCM (31 мл). Добавляли бромид индия (III) (0,67 г, 1,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; полученное m/z - 551,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,60-4,49 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,74 (с, 9H), 0,76-0,70 (м, 1H), 0,14-0,07 (м, 6H).

Стадия D: метил-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 1,4 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (0,5 г, 0,9 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем дважды

экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 3,60 (с, 4H), 2,86-2,82 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Промежуточное соединение 51: метил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. *н*-Бутиллитий (2,5 М, 9,2 мл, 23 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (промежуточное соединение 46, 4,8 г, 15 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 минут для получения литированной реакционной смеси. К литированной реакционной смеси по каплям добавляли раствор 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (промежуточное соединение 22, 2,9 г, 15 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; полученное m/z - 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,79 (д, J=0,9 Гц, 2H), 4,53 (к, J=7,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (д, J=1,1 Гц, 6H).

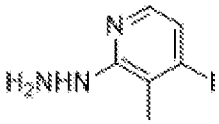
Стадия B: метил-3-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат.

Трихлорацетонитрил (1,4 г, 9,4 ммоль) и DBU (0,1 г, 0,7 ммоль) добавляли к раствору (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (2,0 г, 4,7 ммоль) в ACN (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,6 г, 9,4 ммоль), а затем трифторметансульфонамид (0,7 г, 2,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки (1,5 г, выход 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; полученное m/z - 511,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 11,7 мл, 11,7 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (3,0 г, 5,8 ммоль) и 3 капель DMF в THF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; полученное m/z - 397,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,69-4,56 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,57 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

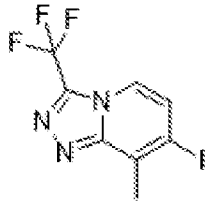
Промежуточное соединение 52: 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридин.



Смесь гидрата гидразина (47,0 мл, 630 ммоль) и 2-фтор-4-йод-3-метилпиридина (23,39 г, 98,69 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к смеси добавляли водный раствор NaOH (60 мл, 3 M) и воду (60 мл) и перемешивали суспензию при 25°C в течение 45 минут. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20,4 г,

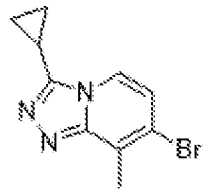
83%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_8IN_3$, 249,05; полученное m/z - 250 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,57 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,03 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 2,19-2,11 (м, 3H).

Промежуточное соединение 53: 7-йод-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



TFAA (53,0 мл, 375 ммоль) медленно добавляли к смеси 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридина (промежуточное соединение 52, 20,4 г, 81,9 ммоль) в толуоле (40 мл). Смесь нагревали до 60°C в течение 22 часов в атмосфере азота. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате. Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, солевым раствором, высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с помощью DCM/гексанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_5F_3IN_3$, 327,0; полученное m/z - 328,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,68 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 54: 7-бром-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.

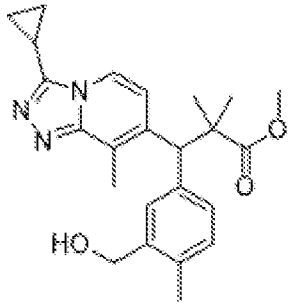


Стадия A: 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин. Гидрат гидразина (391 мл, 8,04 моль) добавляли к 4-бром-2-фтор-3-метилпиридину (240 г, 1,3 моль) и белую суспензию нагревали до 60°C в течение 7 часов. Белую суспензию концентрировали при пониженном давлении и собирали полученный белый осадок фильтрованием. Твердое вещество растирали с метил-*трет*-бутиловым эфиром (200 мл) с получением указанного в заголовке соединения (255 г, выход 99,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_8BrN_3$, 203,0; полученное m/z - 203,8 [M+H]+.

Стадия B: 7-бром-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Циклопропанкарбальдегид (28,5 мл, 381 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридина (70,0 г, 346 ммоль) в EtOH (700 мл) и светло-желтую смесь перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Затем частями добавляли H_2O (175 мл), $CuBr_2$ (1,62 мл, 34,6 ммоль) и оксон (255,5 г, 415,7 ммоль) и полученный желтый раствор

перемешивали в течение дополнительных 3 часов при 30 °С. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл), регулировали pH до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали с помощью EtOAc (200 мл) и фильтровали. Полученный твердый осадок сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (48 г, выход 52%) в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки, МС (ИЭР): масса рассчитана для $C_{10}H_{10}BrN_3$, 253,0; полученное m/z - 253,8 [M+H]+..

Промежуточное соединение 55: метил-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия А: 3-циклопропил-8-метил-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Смесь 7-бром-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 54, 48,0 г, 190 ммоль), трифтор(винил)бората калия (25,5 г, 190 ммоль), фосфата калия (121,6 г, 573.1 ммоль), и $Pd(dppf)Cl_2$ (16,1 г, 19.8 ммоль) в EtOH (720 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем суспензию перемешивали при 85°С в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток фильтровали через диатомит и промывали с помощью DCM (200 мл). Фильтрат концентрировали и очищали посредством FCC (5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (38,0 г, 80%, чистота 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{13}N_3$, 199,1; полученное m/z - 200,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: 3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. Осмат калия (2,44 г, 6,62 ммоль) добавляли к раствору 3-циклопропил-8-метил-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (33,0 г, 166 ммоль), диоксана (825 мл) и H_2O (825 мл). Затем добавляли периодат натрия (113,3 г, 530 ммоль) и суспензию перемешивали при 30°С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток разбавляли путем добавления **H_2O (200** мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт растирали с помощью DCM/гексанов (50 мл/250 мл) и дополнительно очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (5% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (20,9 г, 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; полученное m/z - 202,0 $[M+H]^+$.

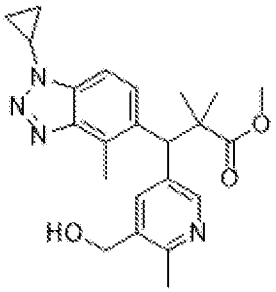
Стадия C: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. 3-Циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид (3,0 г, 15 ммоль), *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)силан (промежуточное соединение 43, 6,9 г, 18 ммоль), хлорид палладия(II) (0,26 г, 1,5 ммоль), карбонат калия (6,2 г, 45 ммоль) и три-1-нафтилфосфин (0,93 г, 2,2 ммоль) помещали в колбу. Колбу вакуумировали и затем заполняли азотом. THF (75 мл) дегазировали аргоном, затем добавляли посредством шприца. Через реакционную смесь барботировали аргон в течение 1 минуты, затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи в предварительно нагретом блоке при 75°C под обратным холодильником и азотом. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через диатомит и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (с сухой нагрузкой в виде силикагеля, 0-5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки (0,66 г, 10%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; полученное m/z - 438,3 $[M+H]^+$. Ниже показан альтернативный способ получения (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола. 3-Циклопропил-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (промежуточное соединение 162, 5,05 г, 16,9 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (60 мл) охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота с получением суспензии. К суспензии по каплям добавляли раствор комплекса изопропилмагния хлорида с хлоридом лития (1,3 М, 17 мл, 22 ммоль) и реакционную смесь удаляли с ледяной бани и обеспечивали нагревание до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси посредством шприца добавляли 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегид (промежуточное соединение 163, 5,34 г, 20,2 ммоль), используя 2-метилтетрагидрофуран (4 мл). Суспензию перемешивали в течение 2 часов и она становилась оранжевым раствором, затем ее разводили водой и этилацетатом. Полученную двухфазную смесь отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (5,99 г, выход 81%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; полученное m/z - 438,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: 7-((3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Тионилхлорид (0,2 мл, 3 ммоль) добавляли к раствору (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (0,59 г, 1,3 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (0,7 мл, 3,1 ммоль) в DCM (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (с сухой нагрузкой силикагелем, 0-50% этилацетата/гексанов, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}ClN_3OSi$, 455,2; полученное m/z - 456,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: метил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. ((1-Метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (0,6 мл, 3,0 ммоль) добавляли к раствору 7-((3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (267 мг, 0,585 ммоль) в DCM (3 мл). Добавляли бромид индия(III) (114 мг, 0,322 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/EtOAc, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (197 мг, 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{43}N_3O_3Si$, 521,3; полученное m/z - 522,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: метил-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 0,5 мл, 0,5 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (197 мг, 0,38 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (1 М в THF, 0,1 мл, 0,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 3,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем дважды экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 94%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; полученное m/z - 408,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 56: метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: 1-циклопропил-4-метил-5-винил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Смесь 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 29, 17 г, 67,4 ммоль), трифтор(винил)бората калия (18,1 g, 135 ммоль), фосфата калия (42,9 г 202 ммоль), и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,75 г 3,37 ммоль) добавляли в колбу, которую после этого вакуумировали и снова заполняли азотом. 1,4-диоксан (170 мл) и воду (30 мл) барботировали азотом в течение 10 минут, после чего добавляли к твердым реагентам. Реакционную смесь нагревали до 100°C в условиях с конденсатором с обратным холодильником и азотом в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомит, промывая EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором, потом сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством КФХ (0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки (2,1 г, 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{13}N_3$, 199,1; полученное m/z - 200,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид. Осмат калия (2,22 г, 6,0 ммоль) добавляли в раствор 1-циклопропил-4-метил-5-винил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (30 г, 150 ммоль), 1,4-диоксана (750 мл) и H_2O (750 мл). Затем добавляли периодат натрия (103 г, 482 ммоль). Суспензию перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомита, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые промывали солевым раствором, объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством КФХ (10-30% EtOAc/гексаны) с получением остатка. Затем этот остаток перемешивали с гексанами (100 мл) в течение 2 часов, фильтровали, а фильтровальный осадок сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21,2 г, 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; полученное m/z - 201,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. *н*-бутиллитий (1,6 M, 9 мл, 14 ммоль) по каплям добавляли в раствор 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (промежуточное соединение 46, 4,05 г,

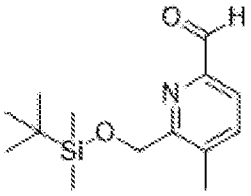
12,8 ммоль) в THF в атмосфере азота (95 мл), который охлаждали до -78°C с получением литиатной реакционной смеси. В отдельной колбе 1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (2,81 г, 14 ммоль) смешивали с THF (70 мл), а полученную в результате суспензию перемешивали и нагревали с образованием раствора. После растворения всех твердых веществ этот раствор 1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида охлаждали до комнатной температуры, потом добавляли в литиатную реакционную смесь в виде потока. Полученную в результате реакционную смесь потом убирали с бани с температурой -78°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, а потом дважды экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (с сухой нагрузкой силикагелем, 0-5% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,96 г, 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{34}N_4O_2Si$, 438,2; полученное m/z - 439,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Трихлорацетонитрил (0,9 мл, 9 ммоль) и DBU (0,15 мл, 1 ммоль) добавляли в раствор (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (1,91 г, 4,4 ммоль) в ACN (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Потом в реакционную смесь добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (4,4 мл, 22 ммоль), после этого - трифторметансульфонамид (1,28 г, 4,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки (1,5 г, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{42}N_4O_3Si$, 522,3; полученное m/z - 523,4 $[M+H]^+$.

Стадия E: метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 5,7 мл, 5,7 ммоль) добавляли в раствор метил-3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,5 г, 2,9 ммоль) и 3 капель DMF в THF (29 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным

раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_4O_3$, 408,2; полученное m/z - 409,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33-8,28 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,68-4,57 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,39-1,23 (м, 10H).

Промежуточное соединение 57: 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид.



Стадия A: метил 6-хлор-3-метилпиколинат. Тионилхлорид (208 г, 1,75 моль) добавляли в раствор 6-хлор-3-метилпиколиновой кислоты (200 г, 1,17 моль) в метаноле (300 мл) и нагревали реакционную смесь до 65 °C. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (1 л). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом с получением в результате нескольких фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого твердого вещества (210 г, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H) 3,95 (с, 3H) 2,53 (с, 3H).

Стадия B: (6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол. Борогидрид натрия (257 г, 6,79 моль) добавляли в перемешиваемый раствор метил-6-хлор-3-метилпиколината (210 г, 1,13 моль) в THF (200 мл) и нагревали смесь до 66 °C. Через 30 минут смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли метанол (50 мл). Полученный в результате раствор нагревали до 66 °C. Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и перемешивали двухфазную смесь в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. В результате получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (140 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,33(д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,05(д, J=8 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 2,12 (с, 3H).

Стадия C: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-3-метилпиридин. TBSCl (36,8 г, 244 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (6-хлор-3-метилпиридин-

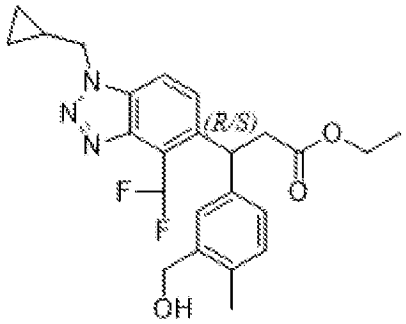
2-ил)метанола (35 г, 222 ммоль) и имидазола (30,2 г, 444 ммоль) в дихлорметане (450 мл). Через 16 часов добавляли дихлорметан (400 мл) и последовательно промывали смесь водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир (содержащий 1% триэтиламина)/этилацетат, градиентное элюирование (от 50:1 до 5:1)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (58 г, 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 271,1; полученное m/z - 271,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H) 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H) 4,75 (с, 2H) 2,36 (с, 3H) 0,87 (с, 9H) 0,07 (с, 6H).

Стадия D: метил 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинат. Смесь, содержащую 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-3-метилпиридин (65 г, 239 ммоль), триэтиламин (66,6 мл) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17,5 г, 23,9 ммоль) в DMF (350 мл) и метаноле (350 мл), перемешивали при 80°C в атмосфере 344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм) монооксида углерода. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате. Смесь промывали водой, а водные слои экстрагировали этилацетатом. В результате получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир - этилацетат с содержанием 1% триэтиламина) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (60 г, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H) 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H) 4,88 (с, 2H) 3,97 (с, 3H) 2,47 (с, 3H) 0,88 (с, 9H) 0,07 (с, 6H).

Стадия E. 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид. 1 M раствор DIBAL-H в дихлорметане (264 мл, 264 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемую смесь метил 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколината (68 г, 219 ммоль) в дихлорметане (1,5 л) со скоростью, при которой внутренняя температура поддерживалась ниже –60 °C. Через 2 часа добавляли метанол (20 мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор тартрата калия (1 л) и перемешивали полученную двухфазную смесь в течение 1 часа. Смесь дважды экстрагировали дихлорметаном с получением нескольких фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (33,1 г, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{23}NO_2Si$, 265,2; полученное m/z - 266,1$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 10,03 (с, 1H) 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H) 4,91 (с, 2H) 2,50 (с, 3H) 0,90 (с, 9H) 0,09 (с, 6H).

Промежуточное соединение 58: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-

1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат.



Стадия A: 1-хлор-3-(дифторметил)-2-нитробензол. В раствор (лед/вода), состоящий из 3-хлор-2-нитробензальдегида (15 г, 81 ммоль) и дихлорметана (200 мл), при 0°C добавляли диэтиламиносульфуртрифторид (32,6 г, 202 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением H_2O (200 мл) и экстрагированием дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 64%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06-7,95 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,42-7,11 (м, 1H).

Стадия B: N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин. 1-хлор-3-(дифторметил)-2-нитробензол (2,0 г, 9,6 ммоль) и циклопропилметанамин (10 мл) добавляли в 20 мл герметичную пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, гашением водой (60 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}F_2N_2O_2$ 242,1, полученное m/z - 242,7 $[M+H]^+$.

Стадия C: 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин. N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин (2,1 г, 8,7 ммоль), NBS (1,54 г, 8,65 ммоль) и DMF (10 мл) добавляли в 50 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов перед гашением водой (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 68%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09-6,79 (м, 2H), 6,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,86 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,91-0,79 (м, 1H), 0,28-0,18

(м, 2H), 0,05-0,04 (м, 2H).

Стадия D: 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)бензол-1,2-диамин. Zn (3,4 г, 52 ммоль) добавляли в раствор 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилина (2,1 г, 6,5 ммоль), NH_4Cl (5,6 г, 105 ммоль) и THF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (1X). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}BrF_2N_2$ 290,0, полученное m/z - 292,8 $[M+H]^+$.

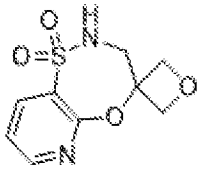
Стадия E: 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Раствор $NaNO_2$ (5,7 г, 83 ммоль) и H_2O (10 мл) добавляли в смесь (лед/вода) 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)бензол-1,2-диамина (8,0 г, 27 ммоль), гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (18,3 г, 96,2 ммоль) и CH_3CN (100 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов перед гашением водн. $NaHCO_3$ (300 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{10}BrF_2N_3$ 301,0, полученное m/z - 303,7 $[M+H]^+$.

Стадия F: (E)-этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (2,0 г, 6,6 ммоль), (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (3,0 г, 13 ммоль) и Na_2CO_3 (1,4 г, 13 ммоль) и растворяли полученную в результате смесь в 1,4-диоксане (30 мл) и H_2O (6 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (484 мг, 0,661 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще 5 минут, а потом перемешивали и нагревали при 100°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, гашением водой (60 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 80%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{17}F_2N_3O_2$ 321,1, полученное m/z - 321,9 $[M+H]^+$.

Стадия G: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. (E)-этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат (1,5 г, 4,7

ммоль), (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (2,3 г, 14 ммоль), водный раствор KOH (5,6 мл, 1,0 М, 5,6 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом обрабатывали димером хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (230 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H_2O (60 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода с 0,05% NH_3, градиентное элюирование от 3:7 до 7:3). Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и после этого лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$ 443,20, полученное m/z - 444,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,75 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 5,01 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,38-1,26 (м, 1H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,55-0,39 (м, 4H).

Промежуточное соединение 59: 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 3-(нитрометил)оксетан-3-ол. Et_3N (0,5 мл) по каплям добавляли в раствор, состоящий из оксетан-3-она (10,0 г, 139 ммоль) и $MeNO_2$ (25 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха с получением продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,76 (с, 2H), 4,68-4,59 (м, 4H), 4,26 (с, 1H).

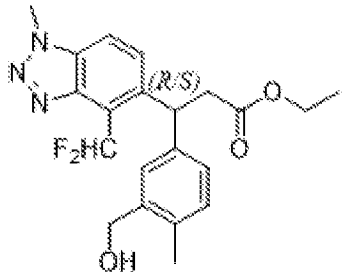
Стадия B: 3-(аминометил)оксетан-3-ол. Сухой Pd/C (1,0 г, 10 масс.%, 0,95 ммоль) добавляли в раствор 3-(нитрометил)оксетан-3-ола (10 г, 75 ммоль) и этанола (50 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта (8 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,52 (уш. с, 2H), 4,45 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,37-4,32 (м, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,69 (с, 1H).

Стадия C: 2-хлор-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамид. 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (10 г, 47 ммоль) добавляли в раствор 3-

(аминометил)оксетан-3-ола (7,3 г), K_2CO_3 (7,8 г, 56 ммоль), THF (90 мл) и H_2O (20 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{11}ClN_2O_4S$ 278,01, полученное m/z - 279,1$[M+H]^+$.

Стадия D: 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид. t-BuOK (7,1 г, 63 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из 2-хлор-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (6,5 г) и DMSO (24 мл). Полученную в результате смесь перемешивали с нагреванием при 95°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры, разведением водой (20 мл), подкислением pH до 4 с помощью 1 H HCl и экстрагированием этилацетатом (50 мл x 4). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении, которые очищали посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: CH_3CN/H_2O с 0,225% HCOOH, градиентное элюирование от 1:99 до 1:4) с получением чистого продукта. Продукт суспендировали в воде (20 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и после этого лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}N_2O_4S$ 242,0, полученное m/z - 243,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (дд, J=2,0, 4,9 Гц, 1H), 8,36 (уш. с, 1H), 8,16 (дд, J=2,0, 7,7 Гц, 1H), 7,50-7,35 (м, 1H), 4,40 (с, 4H), 3,90-3,77 (м, 2H).

Промежуточное соединение 60: этил 3-(4-дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат.



Стадия A: 3-(дифторметил)-N-метил-2-нитроанилин. 1-хлор-3-(дифторметил)-2-нитробензол (9,0 г, 43 ммоль) и метанамин (30 мл, чистота 33% в этаноле) добавляли в 100 мл герметичную пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,45 (м, 1H), 7,43-7,13 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,01 (д, J=5,1 Гц, 3H).

Стадия B: 4-бром-3-(дифторметил)-N-метил-2-нитроанилин. NBS (8,8 г, 49 ммоль) добавляли в раствор 3-(дифторметил)-N-метил-2-нитроанилина (10,0 г, 49,5 ммоль) и DMF (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед вливанием в воду (300 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (уш. с, 2H), 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,06-6,80 (м, 1H), 6,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,63 (уш. с, 1H), 2,91 (д, J=5,1 Гц, 3H).

Стадия C: 4-бром-3-(дифторметил)-N^1-метилбензол-1,2-диамин. Zn (22,3 г, 341 ммоль) добавляли в раствор 4-бром-3-(дифторметил)-N-метил-2-нитроанилина (12,0 г, 42,7 ммоль), NH_4Cl (36,5 г, 682 ммоль) и THF (300 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (200 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 г, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40-7,06 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,91-2,82 (м, 3H).

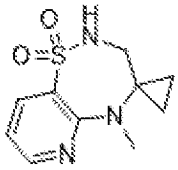
Стадия D: 5-бром-4-(дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Раствор, состоящий из $NaNO_2$ (7,4 г, 0,11 моль) и H_2O (20 мл) добавляли в смесь (лед/вода), состоящую из 4-бром-3-(дифторметил)-N^1-метилбензол-1,2-диамина (9,0 г, 36 ммоль), моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (23,9 г, 126 ммоль) и CH_3CN (300 мл), при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов перед гашением насыщ. $NaHCO_3$ (500 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=52,4 Гц, 1H), 4,40-4,26 (м, 3H).

Стадия E: (E)-этил 3-(4-(дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. 5-бром-4-(дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (3,2 г, 12 ммоль), (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (5,5 г, 24 ммоль) и Na_2CO_3 (3,9 г, 37 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и H_2O (20 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут, а потом обрабатывали Pd(dppf)Cl_2 (0,89 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь барботировали азотом еще в течение 5 минут и потом перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота перед охлаждением до

комнатной температуры и разведением этилацетатом (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 93%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{13}F_2N_3O_2$ 281,1, m/z - 281,9.

Стадия F: этил 3-(4-(дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. (E)-этил-3-(4-(дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат (500 мг, 1,78 ммоль), (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (885 мг, 5,33 ммоль) и водн. KOH (1,8 мл, 1 М, 1,8 ммоль) добавляли в герметичную пробирку и растворяли полученную в результате смесь в 1,4-диоксане (15 мл). Смесь барботировали Ar в течение 20 минут, а потом обрабатывали $[Rh(cod)Cl]_2$ (88 мг, 0,18 ммоль). Смесь барботировали Ar еще в течение 20 минут. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере Ar. Суспензию фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 0:1, дихлорметан/метанол, 20:1, изократическое элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (378,7 мг, 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$ 403,17, полученное m/z - 404,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,75 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,01 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,30 (с, 3H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,04 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 61: 5‘-метил-2‘,3‘-дигидро-5’H-спиро[циклопропан-1,4‘-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-1‘,1‘-диоксид.



Стадия A: *трет*-бутил (1-карбамоилциклопропил)карбамат. Пиридин (11,8 г, 149 ммоль) по каплям добавляли в смесь 1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропанкарбоновой кислоты (50,0 г, 248 ммоль), Boc_2O (70,5 г, 323 ммоль), NH_4HCO_3 (24,6 г, 311 ммоль) и MeCN (500 мл) в течение 10 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (100 мл), доводили pH до 7 с помощью 1 H HCl, а потом полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3X). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,1 г, 80%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,42 (уш. с, 1H), 5,71 (уш. с, 1H),

5,18 (уш. с, 1H), 1,61-1,56 (м, 2H), 1,46-1,45 (м, 9H), 1,09-0,98 (м, 2H).

Стадия B: *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)карбамат. TFAA (47,3 г, 225 ммоль) по каплям добавляли в раствор *трет*-бутил- (1-карбамоилциклопропил)карбамата (30,0 г, 150 ммоль), триэтиламина (62,7 г, 450 ммоль) и дихлорметана (180 мл) в течение 1 часа. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (22,5 г, 82,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,60 (уш. с, 1H), 2,63 (с, 9H), 1,28 (с, 2H), 1,24-1,20 (м, 1H), 1,07-1,01 (м, 1H).

Стадия C: *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)(метил)карбамат. Гидрид натрия в минеральном масле (15,0 г, чистота 60%, 375 ммоль) частями добавляли в раствор (лед/вода) *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)карбамата (22,5 г, 123 ммоль) и THF (150 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь обрабатывали йодметаном (34,7 г, 244 ммоль) путем добавления по каплям при 0 °C, а потом перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщ. NH_4Cl (100 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,90 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,27-1,26 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H).

Стадия D: *трет*-бутил (1-(аминометил)циклопропил)(метил)карбамат. Ni Ренея (2 г) добавляли в 1 л круглодонную колбу, содержащую смесь *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)(метил)карбамата (23 г), метанола (200 мл) и 25%-го водного раствора NH_3 (водн.) (5 мл), в атмосфере Ar. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 15 часов. Суспензию фильтровали через слойдиатомита и промывали этот слой этилацетатом. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (25 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,86 (уш. с, 3H), 1,84-1,80 (м, 2H), 1,44 (уш. с, 9H), 1,23-1,22 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H).

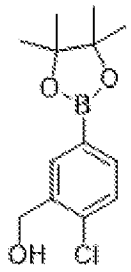
Стадия E: *трет*-бутил (1-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)циклопропил)(метил)карбамат. Раствор 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (20 г, 94 ммоль) и THF (50 мл) по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил (1-(аминометил)циклопропил)(метил)карбамата (20 г), K_2CO_3 (20,0 г, 145 ммоль), THF (150 мл) и H_2O (40 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций,

которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{22}ClN_3O_4S$ 375,1, полученное m/z - 398,0 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58-8,54 (м, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,83 (уш. с, 1H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 0,97-0,93 (м, 2H), 0,85-0,78 (м, 2H).

Стадия F: 2-хлор-N-((1-(метиламино)циклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (30,0 мл, 433 ммоль) добавляли при 0°C в раствор *трет*-бутил- (1-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)циклопропил)(метил)карбамата (35 г) и дихлорметана (100 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): рассчитано для $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,1, полученное m/z - 275,9 $[M+H]^+$.

Стадия G: 5'-метил-3',5'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин] 1',1'-диоксид. DIPEA (30,0 мл, 172 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-хлор-N-((1-(метиламино)циклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамида (10 г) и DMSO (60 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при нагревании при 160°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растирали со смесью этилацетат: петролейный эфир (1:10, 80 мл). Суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали смесью этилацетат: петролейный эфир (1: 30, 30 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,58 г, 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,1, получено m/z - 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30-8,19 (м, 1H), 8,15-7,79 (м, 2H), 6,98-6,89 (м, 1H), 3,32-3,06 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 0,99-0,57 (м, 4H).

Промежуточное соединение 62: (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол.



(5-бром-2-хлорфенил)метанол (15,0 г, 67,7 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (27,5 г, 108 ммоль), KOAc (19,9 г, 203 ммоль) и 1,4-диоксан (100 мл) добавляли в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере N_2. Смесь барботировали N_2 в

течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4,96 г, 6,07 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут и потом перемешивали при 100°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Полученную в результате смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: CH_3CN/H_2O и H_2O с 0,04% NH_3, градиентное элюирование от 1:5 до 1:1) с получением чистого продукта. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и потом лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г) в виде белого твердого вещества. Белое твердое вещество (6,8 г) дополнительно очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, от 20:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 22%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{18}BClO_3$ 268,1, получено m/z - 251,0 $[M-H_2O+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (с, 1Н), 7,68-7,63 (м, 1Н), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 4,77 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 1,90 (т, J=6,6 Гц, 1Н), 1,33 (с, 12Н).

Промежуточное соединение 63: (S*)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Стадия A: 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (7,6 мл, 48 ммоль) по каплям добавляли в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую раствор 2-хлор-5-метилпиридин-3-амина (5,0 г, 35 ммоль) и ацетонитрила (30 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут перед добавлением по каплям *трет*-бутил нитрита (6,3 мл, 53 ммоль) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C еще в течение 1 часа. Хлорид меди (I) (5,5 г, 56 ммоль) и уксусную кислоту (50 мл) добавляли в 250 мл трехгорлую круглодонную колбу. Полученную в результате смесь охлаждали до 0 °C, барботировали газообразным SO_2 (> 1,3 М) при 0°C в течение 1 часа, а потом обрабатывали вышеуказанным раствором тетрафторбората 2-хлор-5-метилпиридин-3-диазония путем добавления по каплям при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 минут и потом экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали водой (2X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 38%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1Н), 8,27-8,19 (м, 1Н), 2,46 (с, 3Н).

Стадия B: *трет*-бутил 2-((2-хлор-5-метилпиридин-3-

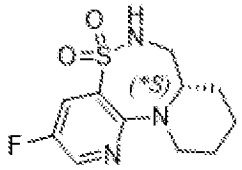
сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор, состоящий из 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорида (2,5 г, 11 ммоль) и THF (10 мл), по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 12 ммоль), K_2CO_3 (2,5 г, 18 ммоль), THF (10 мл) и H_2O (5 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{26}ClN_3O_4S$ 403,1, получено - 426,0 $[M+Na]^+$.

Стадия C: 2-хлор-5-метил-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (5,0 мл, 72 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил-2-((2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,7 ммоль) и дихлорметана (20 мл), при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{18}ClN_3O_2S$ 303,1, получено - 303,9 $[M+H]^+$.

Стадия D: 3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. DIPEA (8,0 мл, 46 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-хлор-5-метил-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамида (3,0 г) и DMSO (20 мл). Полученную в результате смесь перемешивали и нагревали при 160°C в течение 2 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (200 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{17}N_3O_2S$ 267,1, полученное m/z - 267,9 [M+H]+.

Стадия E: (S*)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. Смесь изомеров 3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (1,6 г, 6,0 ммоль) разделяли с посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: AD 250 мм x 50 мм, подвижная фаза: 40% CO_2, 40% EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (370 мг) был обозначен *S: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11-8,07 (м, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,72-1,49 (м, 6H).

Промежуточное соединение 64: (S*)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.



Стадия A: 2-хлор-5-фторпиридин-3-амин. Fe (15,2 г, 272 ммоль) частями добавляли в раствор 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридина (12 г, 68 ммоль) и HOAc (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этилацетате (100 мл), полученную в результате суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (20 мл). Фильтрат нейтрализовали насыщ. $NaHCO_3$ (200 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта (11 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_5H_4ClFN_2$ 146,0, получено - 146,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-хлор-5-фторпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (59,2 мл, 380 ммоль) по каплям добавляли в 1 л трехгорлую круглодонную колбу, содержащую смесь 2-хлор-5-фторпиридин-3-амина (40,0 г, 273 ммоль) и ацетонитрила (300 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут перед добавлением по каплям *трет*-бутил нитрита (48,8 мл, 410 ммоль) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C еще в течение 1 часа. Хлорид меди (I) (30,3 г, 303 ммоль) и уксусную кислоту (100 мл) добавляли в 1 л трехгорлую круглодонную колбу. Полученную в результате смесь охлаждали до 0 °C, барботировали газообразным SO_2 (> 1,3 M) при 0°C в течение 1 часа с последующим добавлением по каплям раствора тетрафторбората 2-хлор-5-метилпиридин-3-диазония при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 минут и потом экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали водой (2X), солевым раствором (1X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиент от 1:0 до 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 г).

Стадия C: *трет*-бутил-2-((2-хлор-5-фторпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. Раствор, состоящий из *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (30,7 г, 143 ммоль) и THF (100 мл), по каплям добавляли в смесь, состоящую из 2-хлор-5-фторпиридин-3-сульфонилхлорида (30 г),

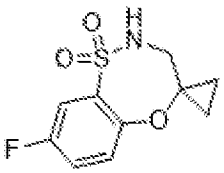
K_2CO_3 (28,8 г, 208 ммоль), THF (100 мл) и H_2O (40 мл), при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиент от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 г, 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}ClFN_3O_4S$ 407,1, получено - 308,1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Стадия D: 2-хлор-5-фтор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (40 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-2-((2-хлор-5-фторпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (23,0 г, 56,4 ммоль) и дихлорметана (80 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (17 г), который использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}ClFN_3O_2S$ 307,1, получено - 308,0 $[M+H]^+$.

Стадия E: 3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. DIPEA (50,0 мл, 287 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-хлор-5-фтор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамида (17 г) и DMSO (150 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при 160°C в течение 2 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (200 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиент от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (11 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, полученное m/z - 271,9 $[M+H]^+$.

Стадия F: (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. Смесь изомеров 3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (11 г, 40 ммоль) разделяли посредством хиральной СФХ (AS 250 мм x 50 мм, подвижная фаза: 30% CO_2, 30% EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (5,2 г) был обозначен *S. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, полученное m/z - 272,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,22 (уш. с, 1H), 7,86-7,74 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,47 (т, J=12,8 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 6H).

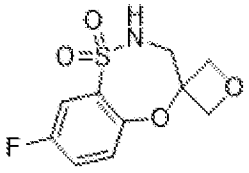
Промежуточное соединение 65: 8-фтор-2,3-дигидроспиро[бензо][b][1,4,5]оксатиазепин-4,1'-циклопропан] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 2,5-дифтор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)бензолсульфонамид. В 250 мл круглодонную колбу добавляли 1-(аминометил))циклопропанол (3,1 г, 35 ммоль), THF (90 мл) и воду (21 мл). В эту смесь добавляли карбонат калия (3,9 г, 28 ммоль) и 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (5,0 г, 23 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 18 часов смесь разделяли между этилацетатом/водой и еще раз экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}F_2NO_3S$ 263,0, полученное m/z - 264,0 $[M+H]^+$.

Стадия B: 8-фтор-2,3-дигидроспиро[бензо][b][1,4,5]оксатиазепин-4,1'-циклопропан] 1',1'-диоксид. В 100 мл круглодонную колбу добавляли 2,5-дифтор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)бензолсульфонамид (938 мг, 3,6 ммоль), карбонат калия (3,5 мл, 10,5 ммоль, 3 М раствор в воде) и DMSO (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, объем уменьшали приблизительно до половины, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (5X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения (365 мг, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}FNO_3S$ 243,0, полученное m/z - 243,9 $[M+H]^+$.

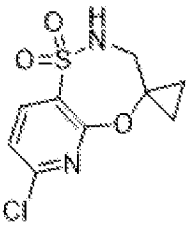
Промежуточное соединение 66: 8-фтор-2,3-дигидроспиро[бензо][b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (820 мг, 34%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 65, при этом использовали 3-(аминометил)оксетан-3-ол вместо 1-(аминометил))циклопропанола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}FNO_4S$ 259,0, полученное m/z - 260,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,67 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,95 (д, J=5,7 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 67: 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



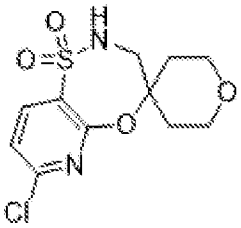
Стадия A: 2,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорид. $SOCl_2$ (365 г, 3,07 моль) по каплям добавляли в H_2O (1,6 л), охлажденную до 0-5 °C, и оставляли перемешиваться при 0-15°C в течение 16 ч. Во вторую колбу добавляли 2,6-дихлорпиридин-3-амин (100 г, 613 ммоль) и HCl (745 г, 7,36 моль, чистота 36%). В эту смесь добавляли раствор $NaNO_2$ (50,8 г, 736 ммоль) в H_2O (160 мл) при 0 °C. После добавления оранжевую суспензию перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. В первую колбу добавляли CuCl (6,07 г, 61,3 ммоль) с последующим немедленным добавлением по каплям суспензии из второй колбы при 0-5 °C. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Суспензию экстрагировали EtOAc (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые промывали солевым раствором (2X), объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток перемешивали в петролейном эфире (300 мл) в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали осадок петролейным эфиром (50 мл). Осадок сушили в вакууме с получением необходимого продукта (94,1 г, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_5H_2Cl_3NO_2S$ 244,9, полученное m/z - 297,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Стадия B: 2,6-дихлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамид. В смесь 1-(аминометил)циклопропан-1-ола (18,5 г, 212 ммоль) и K_2CO_3 (42,0 г, 304,2 ммоль) в THF (500 мл) и H_2O (150 мл) по каплям добавляли 2,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорид (50,0 г, 202 ммоль) в THF (150 мл), поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне 0-5 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч с последующим экстрагированием суспензии EtOAc (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали водой (1X), солевым раствором (1X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, градиентное элюирование от 0:1 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (63,1 г, 86,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$ 296,0, полученное m/z - 296,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. В раствор 2,6-дихлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамида (61,3 г, 173 ммоль) в DMSO (1,2 л) добавляли K_2CO_3 (71,8 г, 519 ммоль). Желтую суспензию перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Суспензию вливали в воду (3 л) и экстрагировали EtOAc (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали

водой (2X) и солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода (0,1% TFA), градиентное элюирование от 1:9 до 2:3, с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г, 40,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{19}ClN_2O_3S$ 260,0, полученное m/z - 261,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 68: 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 4-гидрокситетрагидро-2H-4-карбонитрил. В раствор тетрагидро-4 H-4-она (50,0 г, 499 ммоль) в THF (1,5 л) добавляли TMSCN (49,5 г, 499 ммоль), а после этого - $BF_3.Et_2O$ (74,4 г, 524 ммоль). Во время добавления $BF_3.Et_2O$ внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживали на уровне ниже 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ (1,5 л) и экстрагировали EtOAc (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, градиентное элюирование от 0:1 до 3:7) с получением указанного в заголовке соединения (56,4 г, 88,8%).

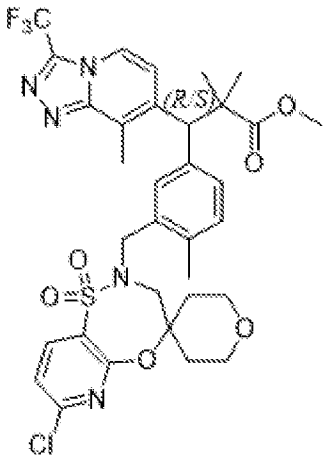
Стадия B: 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол. В раствор LAH (19,0 г, 487 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 4-гидрокситетрагидропиран-4-карбонитрил (56,4 г, 443 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 20°C с последующим добавлением H_2O (19 мл), 15% NaOH (19 мл) и H_2O (19 мл). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (43,6 г, 74,9%), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия C. 2,6-дихлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамид. В смесь 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (30,0 г, 229 ммоль) и K_2CO_3 (45,2 г, 327 ммоль) в THF (300 мл) и H_2O (90 мл) по каплям добавляли 2,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорид (63,1 г, 217 ммоль) в THF (90 мл), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от 0°C до 5 °C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 13 ч. Суспензию вливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир, градиентное элюирование от 0:1 до 3:7) с получением указанного в заголовке соединения (45,4 г, 58,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_4S$ 340,0, полученное m/z - 341,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. В раствор 2,6-дихлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (14,6 г, 42,8 ммоль) в THF (300 мл) добавляли t-BuOK (4,80 г, 42,8 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1,5 ч. Суспензию вливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (5X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 30 мл смеси петролейный эфир:этилацетат (3:1, 50 мл) в течение 30 мин. Смесь отфильтровывали и промывали осадок петролейным эфиром и этилацетатом (5:1, 20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г, 48,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}ClN_2O_4S$ 304,0, полученное m/z - 304,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,55 (с, 1H) 8,17 (д, J=8,0, 1H) 7,5 (д, J=8,0 Гц, 1H) 3,75 (м, 2H) 3,62 (д, J=11,3 Гц, 2H) 3,53 (с, 2H) 1,64 (м, 4H)

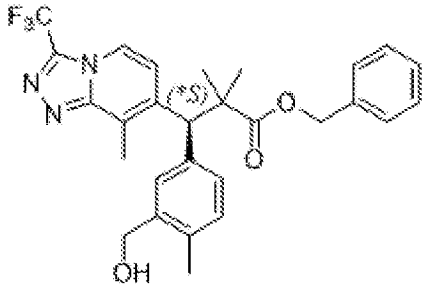
Промежуточное соединение 69: метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиропиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (760 мг, 73%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 48) использовали вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 68) использовали вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное

соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; полученное m/z - 722,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,03 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,47-4,33 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,60-3,45 (м, 6H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение 71: Бензил (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.

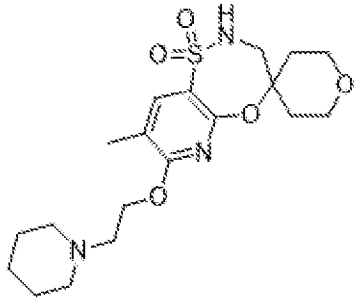


Стадия A: (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В раствор метил (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 145, 2,64 г, 5,9 ммоль) в 1:1 смеси метанола (24 мл) и THF (24 мл) добавляли 1 M раствор LiOH в воде (42 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, охлаждали и доводили pH до ~ 5 с помощью 1 M HCl. Полученный в результате осадок собирали и промывали водой. Водный фильтрат экстрагировали этилацетатом (4X) с получением нескольких фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Осадок и остаток после экстракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения (2,48 г, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,15 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,32-1,24 (м, 6H).

Стадия B: бензил (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В колбу в атмосфере N_2 добавляли (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (500 мг, 1,19 ммоль), карбонат калия (410 мг, 2,97 ммоль) и ацетонитрил (5,0 мл). После перемешивания в течение 5 минут в смесь добавляли бензилбромид (0,17 мл, 1,43 ммоль) с последующим перемешиванием при к. т. в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 89%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; полученное m/z -

512,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 7H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,87 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение 72: 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



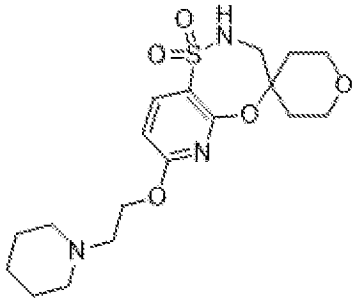
Стадия A: 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид. Раствор 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (14,0 г, 83,5 ммоль) в THF:H_2O (230 мл, 4:1) охлаждали до 0°C и частями добавляли в него K_2CO_3 (26,2 г, 189 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °C, а потом обрабатывали 6-бром-2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлоридом (23,1 г, 75,7 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов перед вливанием в воду (80 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27,8 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$ 399,7, полученное m/z - 400,8 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,57-3,51 (м, 4H), 2,89 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,33 (д, J=13,0 Гц, 2H).

Стадия B: 7'-бром-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. t-BuOK (7,91 г, 70,5 ммоль) частями добавляли в раствор 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (14,1 г, 35,2 ммоль) и DMSO (110 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (60 мл), смесь подкисляли 1 H HCl (100 мл) до pH=6 и выделяли суспензию путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (60 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением продукта (10,08 г, 79%). Продукт (8,28 г) очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка YMC Triart C18, 250 мм x 50 мм x 7 мкм; элюент: от 10% до 40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (7,13 г, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$ 363,2, полученное m/z - 363,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,61 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,50 (с,

2H), 2,36 (с, 3H), 1,69-1,55 (м, 4H).

Стадия C: 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Cs_2CO_3 (6,72 г, 20,6 ммоль) добавляли в смесь 7'-бром-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (2,5 г, 6,9 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этанола (2,67 г, 20,7 ммоль), предкатализатора JosiPhos G3 (0,64 г, 0,70 ммоль) и DMA (30 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов перед гашением H_2O и экстрагированием этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиент от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 69,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{29}N_3O_5S$ 411,5, полученное m/z - 412,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 4,39 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,62 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,66 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 4H), 2,12 (с, 3H), 1,60 (с, 4H), 1,51-1,45 (м, 4H), 1,40-1,33 (м, 2H).

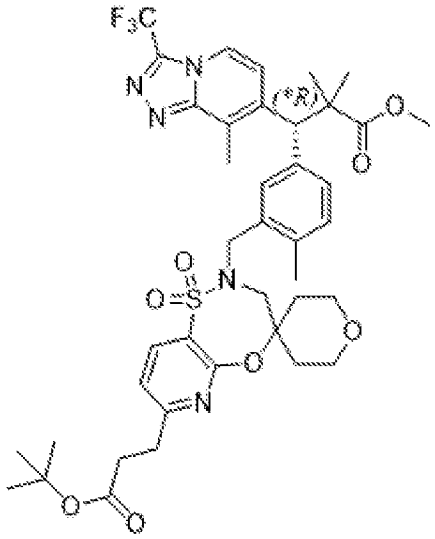
Промежуточное соединение 73: 7'-(2-(Пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



В раствор 2-пиперидин-1-ил)этан-1-ола (2,00 мл, 14,9 ммоль) в DMSO (20 мл), охлажденный до 0 °C, добавляли NaH (558 мг, 13,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 45 минут. После этого одной частью добавляли 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (1,00 г, 3,28 ммоль, промежуточное соединение 68) в виде твердого вещества и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 15 ч. После этого реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и доводили pH до около 7 с помощью 1 М водного раствора HCl. Водный фильтрат экстрагировали этилацетатом (5X) с получением нескольких органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (1X), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/метанол; градиентное элюирование от 1:0 до 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,2 полученное m/z - 398,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4

Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,38 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,85 -3,78 (м, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,45-2,38 (м, 4H), 1,69-1,58 (м, 4H), 1,52-1,45 (м, 4H), 1,41-1,33 (м, 2H).

Промежуточное соединение 74: (*R)-метил 3-(3-((7'-(3-*(трет*-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



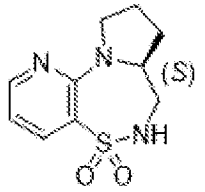
Стадия A: (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат. *трет*-бутил акрилат (477 мг, 3,72 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (32,1 мг, 0,143 ммоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил (85,5 мг, 0,287 ммоль) и Et_3N (580 мг, 5,73 ммоль) добавляли в раствор 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (1,00 г, 2,86 ммоль) в DMF (18 мл). Полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом перемешивали при нагревании при 120°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили насыщ. водн. NH_4Cl (7 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; от 10: 1 до 1: 5, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (805 мг, 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1 полученное m/z - 396,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноат. (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат (805 мг, 2,03 ммоль), MeOH (10 мл) и сухой Pd/C (200 мг, 10 масс.%, 0,189 ммоль) добавляли в 75 мл сосуд для гидрогенизации. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (344,74 кПа

(50 фунтов/кв. дюйм)). Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (780,5 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,1 полученное m/z - 399,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60-8,10 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,83 Гц, 1H), 3,81 (т, J=9,78 Гц, 2H), 3,57 (д, J=10,76 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 (т, J=6,97 Гц, 2H), 2,64 (т, J=6,97 Гц, 2H), 1,72-1,46 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

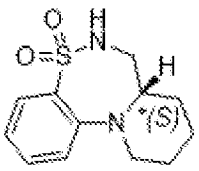
Стадия C: (*R)-метил 3-(3-((7'-(3-*(трет*-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DIAD (2,33 г, 11,5 ммоль) добавляли в раствор (*R)-метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 141, 2,5 г, 5,7 ммоль), *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноата (2,75 г, 6,90 ммоль), PPh_3 (3,02 г, 11,5 ммоль) и THF (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед концентрированием досуха с получением продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,32, полученное m/z - 816,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,09 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, H), 7,16-7,09 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,54-4,24 (м, 2H), 3,76 (д, J=9,05 Гц, 2H), 3,55-3,40 (м, 6H), 2,99 (т, J=6,85 Гц, 2H), 2,76-2,59 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,52-1,40 (м, 4H), 1,36 (с, 12H), 1,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение 75: (S)-6,7,7 a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (4,3 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 4, используя *трет*-бутил-(S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-(R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}FN_3O_2S$, 239,1; полученное m/z - 240,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 76: (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



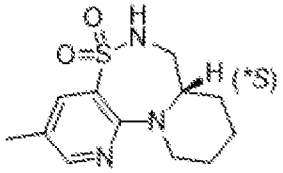
Стадия A: *трет*-бутил 2-(((2-фторфенил)сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. 2-фторбензол-1-сульфонилхлорид (15 г, 77 ммоль) частями добавляли в смесь *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (17 г, 81 ммоль) и карбоната калия (13 г, 93 ммоль) в THF (150 мл) и воде (38 мл). Через 16 часов добавляли сульфат натрия и фильтровали суспензию через диатомит. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (28 г, 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (дт, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,21 (т, J=9,5 Гц, 1H), 5,14 (уш. с, 1H), 4,33 (уш. с, 1H), 3,88 (уш. д, J=12,6 Гц, 1H), 3,34 (уш. с, 1H), 2,59 (уш. с, 1H), 1,69-1,52 (м, 5H), 1,47 (с, 9H), 1,41-1,33 (м, 2H).

Стадия B: 2-фтор-N-(пиперидин-2-илметил)бензолсульфонамида гидрохлорид. *трет*-бутил 2-(((2-фторфенил)сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат (24 г, 64 ммоль) растворяли в смеси 4 M HCl в метаноле (81 мл, 320 ммоль). Через 2 часа смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (19,9 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26-9,05 (м, 2H), 8,38 (уш. т, J=5,7 Гц, 1H), 7,82 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 3,24-3,16 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,87-2,73 (м, 1H), 1,88-1,56 (м, 4H), 1,40 (уш. с, 2H).

Стадия C: (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Описанную ниже реакцию проводили три раза в 2 разных масштабах: дважды с использованием 5 г гидрохлорида 2-фтор-N-(пиперидин-2-илметил)бензолсульфонамида и один раз с использованием 13,2 г. Подробная информация о реакции приведена для масштаба 13,2 г. Раствор, содержащий 2-фтор-N-(пиперидин-2-илметил)бензолсульфонамида гидрохлорид (13,2 г, 42,7 ммоль), DIPEA (27,6 г, 214 ммоль) и DMSO (240 мл), дегазировали путем барботирования азота через раствор в течение 5 минут. Смесь нагревали до 160 °C. Через 6 часов раствор охлаждали до комнатной температуры. На этом этапе охлажденную реакционную смесь объединяли с двумя дополнительными реакционными смесями, указанными выше, для дополнительной обработки. Объединенную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью петролейного эфира и этилацетата (4:1, 40 мл) с получением суспензии. Твердые вещества выделяли путем фильтрации и потом сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров (5,73 г). Смесь изомеров разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H 5

мкм 3×25 см; подвижная фаза: 25% метанол, 75% CO_2 с 0,3% $iPrNH_2$) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (2,16 г) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,69 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,03-6,96 (м, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,52-3,33 (м, 3H), 3,10-2,98 (м, 1H), 1,74-1,51 (м, 6H).

Промежуточное соединение 77: (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.

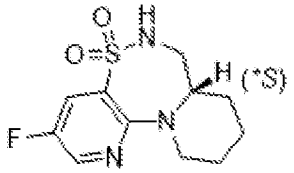


Стадия A: 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (7,6 мл, 48 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-хлор-5-метилпиридин-3-амина (5,0 г, 35 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0 °C. Через 10 минут по каплям добавляли *трет*-бутил нитрит (6,3 мл, 53 ммоль). Через 1 час этот раствор добавляли в смесь хлорида меди (5,5 г, 56 ммоль) и уксусной кислоты (50 мл), которую дегазировали путем барботирования через нее SO_2 в течение 1 часа при 0 °C. Через 4 часа смесь нагревали до комнатной температуры, после чего добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Через 20 минут водную часть экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3 г, 38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1H), 8,27– 8,19 (м, 1H), 2,46 (с, 3H).

Стадия B: 3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Указанное в заголовке соединение (1,6 г) получали в условиях, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 76, используя 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-фторбензол-1-сульфонилхлорида на стадии A и TFA в дихлорметане вместо 4 M HCl в метаноле на стадии B. МС (ИЭР): масса рассчитана для $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; полученное m/z - 267,9 [M+H]+.

Стадия C: (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Смесь 3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида со стадии B разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD 10 мкм 5×25 см; подвижная фаза: 40% этанол, 60% CO_2 с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (370 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; полученное m/z - 268,0 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11-8,07 (м, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,72-1,49 (м, 6H).

Промежуточное соединение 78: (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид.

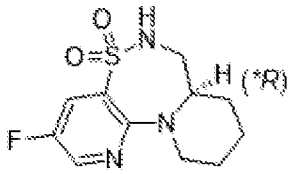


Стадия A: 2-хлор-5-фторпиридин-3-амин. Железо (15 г, 270 ммоль) частями добавляли в раствор 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридина (12 г, 68 ммоль) и уксусной кислоты (200 мл). Смесь нагревали до 80 °C. Через 30 минут смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этилацетате и фильтровали суспензию через слой диатомита. Фильтрат доводили до нейтрального pH путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (11 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_5H_4ClFN_2$, 146,0; полученное m/z - 146,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Указанное в заголовке соединение (11 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 77, используя 2-хлор-5-фторпиридин-3-амин вместо 2-хлор-5-метилпиридин-3-амина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; полученное m/z - 271,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид. Смесь изомеров 3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, полученных на стадии B, разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS 10 мкм 5×25 см; подвижная фаза: 30% этанол, 70% CO_2 с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (5,22 г) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; полученное m/z - 272,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,22 (уш. с, 1H), 7,86-7,74 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,47 (т, J=12,8 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 6H).

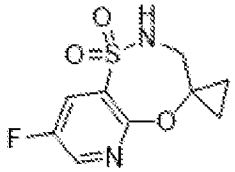
Промежуточное соединение 79: (*R)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (4,95 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного для промежуточного соединения 78, был обозначен (*R): МС

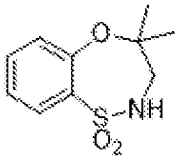
(ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; полученное m/z - 272,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 4,22-4,07 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 1,72-1,49 (м, 6H).

Промежуточное соединение 80: 8'-фтор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид.



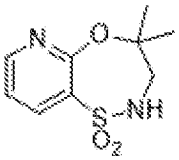
Указанное в заголовке соединение (2,2 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 78, используя 1-(аминометил)циклопропан-1-ол вместо *трет*-бутил 2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_9FN_2O_3S$, 244,0; полученное m/z - 245,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 3,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,29-1,17 (м, 2H), 0,82-0,67 (м, 2H).

Промежуточное соединение 81: 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-1,1-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (238 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 7, используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол вместо 3-(аминометил)оксетан-3-ола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}NO_3S$, 227,1; полученное m/z - 228,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 3,61-3,40 (м, 2H), 1,29 (с, 6H).

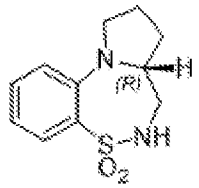
Промежуточное соединение 82: 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (139 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 5, используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол вместо 1-(аминометил)циклопропанола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{12}N_2O_3S$, 228,1; полученное m/z - 229,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,45 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,11 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,21 (с, 6H).

Промежуточное соединение 83: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-

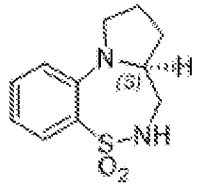
d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Стадия A: (R)-2-фтор-N-(пирролидин-2-илметил)бензолсульфонамид. Смесь 2-фторбензолсульфонамида (11,2 г, 64,2 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (19 г, 188 ммоль) в DMSO (33 мл) нагревали до 150 °C. Через 2,5 часа смесь охлаждали до комнатной температуры и потом добавляли этилацетат. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а потом - насыщенным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и потом концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 33%). Фракции неочищенного продукта концентрировали, растирали с дихлорметаном, фильтровали и собирали твердые вещества с получением дополнительной части указанного в заголовке соединения (5,4 г, 33%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{16}N_2O_3S$, 256,1; полученное m/z - 257,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-7,99 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 3,78-3,51 (м, 4H), 2,88 (с, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,19-1,91 (м, 4H).

Стадия B: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (5,6 г, 24 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию (R)-2-фтор-N-(пирролидин-2-илметил)бензолсульфонамида (5,2 г, 20 ммоль) и трифенилфосфина (8 г, 30 ммоль) в дихлорметане (104 мл). Через 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; полученное m/z - 238,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=8,6, 7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,00-6,90 (м, 2H), 4,84 (с, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,18-3,02 (м, 1H), 2,21-1,99 (м, 3H), 1,83-1,73 (м, 1H).

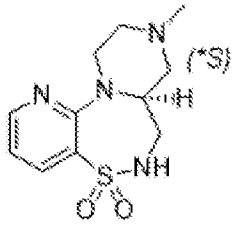
Промежуточное соединение 84: (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (1,7 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 83, используя (S)-пирролидин-2-илметанол вместо (R)-пирролидин-2-илметанола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; полученное m/z - 239,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-

7,71 (м, 1H), 7,67 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,6, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,90 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,37-3,24 (м, 2H), 3,17 (ддд, J=13,4, 4,7, 3,3 Гц, 1H), 2,95 (ддд, J=13,3, 11,6, 7,8 Гц, 1H), 2,12-1,82 (м, 3H), 1,67 (ддт, J=12,2, 6,0, 1,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 85: (*S)-9-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Стадия A: 4-бензил 1-(*трет*-бутил) 2-карбамоилпиперазин-1,4-дикарбоксилат. NH_4HCO_3 (9 г, 114 ммоль) добавляли в раствор 4-((бензилокси)карбонил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (33 г, 91 ммоль), Boc_2O (25,7 г, 118 ммоль), пиридина (4,3 г, 54 ммоль) и 1,4-диоксана (462 мл). Через 14 часов смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали раствор солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (36 г). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{25}N_3O_5$, 363,2; полученное m/z - 386,0 $[M+Na]^+$.

Стадия B: 4-бензил 1-(*трет*-бутил) 2-цианопиперазин-1,4-дикарбоксилат. Описанную ниже реакцию проводили дважды в 2 разных масштабах: один раз с использованием 10 г 4-бензил 1-*трет*-бутил 2-карбамоилпиперазин-1,4-дикарбоксилата и один раз с использованием 26 г. Подробная информация о реакции приведена для масштаба 26 г. TFAA (19,5 г, 93,0 ммоль) добавляли в охлажденный ледяной водой раствор 4-бензил 1-*трет*-бутил 2-карбамоилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (26 г, 72 ммоль), Et_3N (23 г, 230 ммоль) и THF (260 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры и потом объединяли с реакционной смесью, аналогичной описанной выше, начиная с 10 г 4-бензил 1-*трет*-бутил-2-карбамоилпиперазин-1,4-дикарбоксилата. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир - этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (26 г) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{23}N_3O_4$, 345,2; полученное m/z - 345,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,29 (м, 5H), 5,24-4,98 (м, 3H), 4,54-4,16 (м, 2H), 3,95 (уш. с, 1H), 3,24-3,01 (м, 2H), 2,88 (уш. с, 1H), 1,49 (с, 9H).

Стадия C: 4-бензил 1-(*трет*-бутил) 2-(аминометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат. Описанную ниже реакцию проводили дважды в 2 разных масштабах: 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-цианопиперазин-1,4-дикарбоксилат и второй с использованием 16 г 4-бензил-1-

трет-бутил-2-цианопиперазин-1,4-дикарбоксилата. Подробная информация о реакции для 16 г приведена ниже. $NaBH_4$ (17,5 г, 463 ммоль) частями добавляли в охлажденный ледяной водой раствор 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-цианопиперазин-1,4-дикарбоксилата (16 г, 46 ммоль), $CoCl_2$ (22 г, 93 ммоль) и MeOH (347 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 часа смесь объединяли с реакционной смесью, описанной выше, начиная с 10 г 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-цианопиперазин-1,4-дикарбоксилата. Остаток разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали суспензию через слой диатомита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и добавляли в остаток воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном с получением нескольких органических фракций. Эти фракции объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 г) в виде темно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{27}N_3O_4$, 349,2; полученное m/z - 350,0 $[M+H]^+$.

Стадия D: 4-бензил 1-(*трет*-бутил) 2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат. K_2CO_3 (5,44 г, 39,4 ммоль) добавляли в смесь 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-(аминометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (11,5 г), THF (124 мл) и H_2O (31 мл). Через 5 минут частями добавляли 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (6,96 г, 32,8 ммоль). Через 2 часа смесь экстрагировали этилацетатом с получением многочисленных органических фракций. Эти фракции объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{29}ClN_4O_6S$, 524,2; полученное m/z - 547,0 $[M+Na]^+$.

Стадия E: бензил 3-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пиперазин-1-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат. TFA (20,0 мл, 269 ммоль) добавляли в раствор 4-бензил-1-*трет*-бутил-2-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (13,0 г, 24,8 ммоль) и метиленхлорида (100 мл). Через 2 часа смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,5 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$, 424,1; полученное m/z - 425,0 $[M+H]^+$.

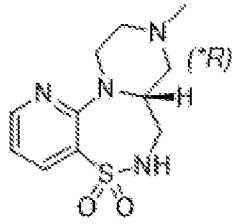
Стадия F: бензил 6,7,7a,8,10,11-гексагидро-9H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-9-карбоксилат 5,5-диоксид. Cs_2CO_3 (43,8 г, 134 ммоль) добавляли в раствор бензил 3-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперазин-1-карбоксилата 2,2,2-трифторацетата (14,5 г,) и DMSO (250 мл). Смесь нагревали до 160 °C. Через 6 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и потом концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (350 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке

соединения (4,5 г, 43%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{20}N_4O_4S$, 388,1; полученное m/z - 389,0 $[M+H]^+$.

Стадия G: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. В 500 мл круглодонную колбу добавляли бензил 6,7,7a,8,10,11-гексагидро-9H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-9-карбоксилат 5,5-диоксид (4,0 г, 10 ммоль), MeOH (200 мл) и $Pd(OH)_2$ на угле (2,0 г, 10 масс.%, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре. Через 1 час суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{14}N_4O_2S$, 254,1; полученное m/z - 255,1 $[M+H]^+$.

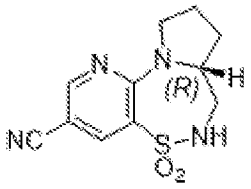
Стадия H: (*S)-9-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. $NaBH_3CN$ (3,7 г, 59 ммоль) частями добавляли в охлажденный ледяной водой раствор 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (2,5 г), 37% водного формальдегида (16 г, 197 ммоль), MeOH (100 мл) и дихлорметана (50 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час смесь концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли воду и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge Prep OBD C18 250×50 мм x 10 мкм, элюент: от 5% до 25% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси в виде розового твердого вещества (900 мг, 33%). Эту смесь объединяли с дополнительными 750 мг рацемической смеси (всего 1,6 г). Вторую очистку проводили посредством препаративной жидкостной хроматографии (силикагель с зернами неправильной формы без покрытия, 5% метанол в дихлорметане с 0,5% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г) в виде рацемической смеси. Изомеры разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 80% CO_2 и 20% этанол) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (625 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; полученное m/z - 268,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 86: (*R)-9-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (650 мг) со стадии разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанной для промежуточного соединения 85, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; полученное m/z - 268,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 87: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид.



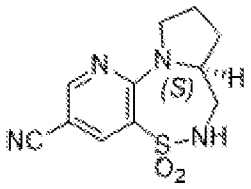
Стадия A: *трет*-бутил (R)-2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилат. *трет*-бутил (R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (2,44 г, 12,2 ммоль) добавляли в суспензию, состоящую из K_2CO_3 (1,18 г, 8,52 ммоль), THF (27 мл) и H_2O (5,5 мл), при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а потом обрабатывали 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлоридом (2,0 г, 8,1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часа и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (20 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; полученное m/z - 310,1 $[M-100]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,09 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,25 (дт, J=11,5, 6,3 Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия B: (R)-3-хлор-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. TFA (5 мл) по каплям добавляли в раствор *трет*-бутил (R)-2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 7,3 ммоль) и дихлорметана (20 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Потом ее концентрировали досуха при пониженном давлении. В остаток в толуоле (33 мл) добавляли TEA (6,2 мл, 44 моль). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса,

рассчитанная для $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; полученное m/z - 274,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,09 (м, 1H), 7,83 (дд, J=5,3, 2,5 Гц, 1H), 5,84 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,61 (п, J=4,8 Гц, 2H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H).

Стадия C: (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид. $Zn(CN)_2$ (1,47 г, 12,5 ммоль) добавляли в смесь (R)-3-хлор-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (2,0 г, 7,3 ммоль), Zn (185 мг, 2,83 ммоль) и DMA (42 мл). Смесь барботировали Ar в течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (631 мг, 0,69 ммоль) и X-Phos (526 мг, 1,10 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали Ar еще в течение 5 минут, а потом перемешивали при 110°C в течение 18 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и промывали твердое вещество этилацетатом (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; полученное m/z - 264,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,65 (дд, J=6,6, 3,8 Гц, 1H), 4,85-4,75 м, 1H), 3,86-3,65 (м, 2H), 3,56 (дт, J=12,9, 3,7 Гц, 1H), 3,20 (тд, J=12,6, 6,5 Гц, 1H), 2,11-1,94 (м, 3H), 1,84-1,74 (м, 1H).

Промежуточное соединение 88: (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид.



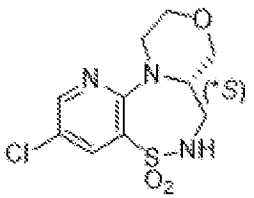
Стадия A: *трет*-бутил (S)-2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилат. *трет*-бутил (S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (2,44 г, 12,2 ммоль) добавляли в суспензию, состоящую из K_2CO_3 (1,18 г, 8,52 ммоль), THF (27 мл) и H_2O (5,5 мл), при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а потом обрабатывали 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлоридом (2,0 г, 8,1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часа и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (20 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 90%) в виде

желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; полученное m/z - 310,1 $[M-100]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 3,93 (тт, J=8,4, 4,1 Гц, 1H), 3,33 (дт, J=10,9, 7,5 Гц, 1H), 3,22 (дт, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,83-1,69 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия B: (S)-3-хлор-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. TFA (5 мл) по каплям добавляли в раствор *трет*-бутил (S)-2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 7,3 ммоль) и дихлорметана (20 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Потом ее концентрировали досуха при пониженном давлении. В остаток в толуоле (33 мл) добавляли TEA (6,2 мл, 44 моль). Полученный в результате раствор перемешивали при 130°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; полученное m/z - 273,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 3,68-3,53 (м, 2H), 3,43 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=13,1, 12,1 Гц, 1H), 2,03-1,88 (м, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H).

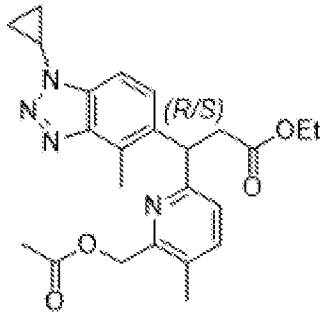
Стадия C: (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид. $Zn(CN)_2$ (1,47 г, 12,5 ммоль) добавляли в смесь (R)-3-хлор-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (2,0 г, 7,3 ммоль), Zn (185 мг, 2,83 ммоль) и DMA (42 мл). Смесь барботировали Ar в течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (631 мг, 0,69 ммоль) и X-Phos (526 мг, 1,10 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали Ar еще в течение 5 минут, а потом перемешивали при 110°C в течение 18 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и промывали твердое вещество этилацетатом (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 87%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; полученное m/z - 264,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,87-4,75 (м, 1H), 3,86-3,64 (м, 2H), 3,58 (дт, J=12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,20 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 2,25-2,15 (м, J=12,7, 11,4, 8,6, 6,7 Гц, 1H), 2,12-1,93 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H).

Промежуточное соединение 89: (*S)-3-хлор-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



(*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид (промежуточное соединение 13, 300 мг, 1,18 ммоль) растворяли в DCM (24 мл). При комнатной температуре добавляли N-хлорсукцинимид (314 мг, 2,35 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (10 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}ClN_3O_3S$, 289,0; полученное m/z - 290,0 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,88-5,83 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,84 (тд, J=13,0, 6,4 Гц, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,70 (дд, J=12,2, 2,0 Гц, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,42 (дт, J=13,4, 4,5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 90: этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат.



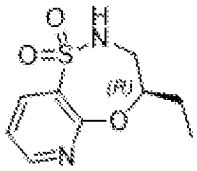
Стадия A: 1-циклопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Смесь 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 29, 135 мг, 0,54 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (166 мг, 0,64 ммоль), KOAc (158 мг, 1,61 ммоль) и диоксана (15 мл) барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 0,02 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут и потом перемешивали при 90°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали через диатомит и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке

соединения (150 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{22}BN_3O_2$, 299,2; полученное m/z - 299,0 $[M]^+$.

Стадия B: этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. 1-циклопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (258 мг, 0,86 ммоль), триэтиламин (0,12 мл, 0,86 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (14 мг, 0,03 ммоль) добавляли в раствор этил (E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилата (промежуточное соединение 15, 150 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов.

По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, потом разводили водой и этилацетатом. Полученную двухфазную смесь разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-20% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}N_4O_4$, 436,2; полученное m/z - 437,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 91: (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид.



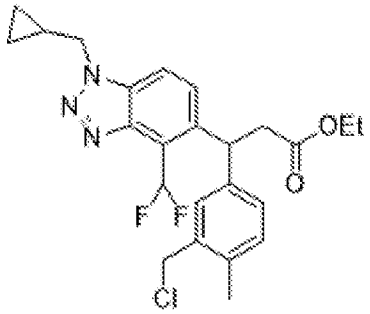
Стадия A: (R)-1-аминобутан-2-ол. В 250 мл трехгорлую круглодонную колбу помещали (R)-2-этилоксиран (6,0 г, 83 ммоль) и 28% водный NH_3 (100 мл, 727 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,47-3,38 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,57-2,48 (м, 4H), 1,50-1,35 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия B: (R)-2-хлор-N-(2-гидроксибутил)пиридин-3-сульфонамид. Раствор 2-хлорпиридин-3-сульфонила (20 г, 94 ммоль) и THF (80 мл) по каплям добавляли в смесь (R)-1-аминобутан-2-ола (8,0 г), K_2CO_3 (24,0 г, 173 ммоль), THF (80 мл) и H_2O (40 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (150 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 г) в виде

желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная $C_9H_{13}ClN_2O_3S$ 264,03, получено m/z - 264,8 $[M+H]^+$.

Стадия C: (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид. t-BuOK (25,0 г, 223 ммоль) частями добавляли в раствор (R)-2-хлор-N-(2-гидроксибутил)пиридин-3-сульфонамида (20 г) и DMSO (100 мл) при 0 °C. Смесь нагревали при 80°C в течение 12 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (200 мл), а полученную в результате смесь подкисляли до pH 6 с помощью 1 H HCl и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ с использованием колонки Xtimate C18, 150×25 мм x 5 мкм (элюент: от 5% до 35% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (6 г). Продукт содержал примеси, и его растирали с смесью петролейный эфир: этилацетат (30:1, 100 мл), а суспензию выделяли путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (50 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,67 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{12}N_2O_3S$ 228,06 m/z, получено m/z - 229,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,68-6,65 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,49 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 92: этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат.



Стадия A: 1-хлор-3-(дифторметил)-2-нитробензол. В раствор 3-хлор-2-нитробензальдегида (15 г, 81 ммоль) и дихлорметана (200 мл) при 0°C добавляли диэтиламиносульфуртрифторид (32,6 г, 202 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением H_2O (200 мл) и экстрагированием дихлорметаном (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 64%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06-7,95 (м, 1H), 7,86-

7,77 (м, 2H), 7,42-7,11 (м, 1H).

Стадия B: N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин. 1-хлор-3-(дифторметил)-2-нитробензол (2,0 г, 9,6 ммоль) и циклопропилметанамин (10 мл) добавляли в 20 мл герметичную пробирку. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. В этот момент реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 90%) в виде красного твердого вещества.

Стадия C: 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин. N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилин (2,1 г, 8,7 ммоль), NBS (1,54 г, 8,65 ммоль) и DMF (10 мл) добавляли в 50 мл круглодонную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов перед гашением водой (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09-6,79 (м, 2H), 6,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,86 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,91-0,79 (м, 1H), 0,28-0,18 (м, 2H), 0,05 -0,04 (м, 2H).

Стадия D: 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)бензол-1,2-диамин. Zn (3,4 г, 52 ммоль) добавляли в раствор 4-бром-N-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)-2-нитроанилина (2,1 г, 6,5 ммоль), NH_4Cl (5,60 г, 105 ммоль) и THF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (60 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}BrF_2N_2$ 290,02, полученное m/z - 292,8 $[M+H]^+$.

Стадия E: 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол. Раствор $NaNO_2$ (5,7 г, 83 ммоль) и H_2O (10 мл) добавляли в смесь 4-бром-N^1-(циклопропилметил)-3-(дифторметил)бензол-1,2-диамина (8,0 г, 27 ммоль), гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (18,3 г, 96,2 ммоль) и CH_3CN (100 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов перед гашением водн. $NaHCO_3$ (300 мл) и экстрагированием этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством

КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 75%) в виде коричневого твердого вещества.

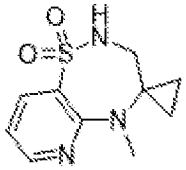
Стадия F: (E)-этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (2,0 г, 6,6 ммоль), (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (3,0 г, 13 ммоль) и Na_2CO_3 (1,4 г, 13 ммоль) и растворяли смесь в 1,4-диоксане (30 мл) и H_2O (6 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (484 мг, 0,661 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще 5 минут, а потом перемешивали и нагревали при 100°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, гашением водой (60 мл) и экстрагированием этилацетатом (40 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 80%) в виде черного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{17}F_2N_3O_2$ 321,13, полученное m/z - 321,9 $[M+H]^+$.

Стадия G: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. (E)-этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат (1,5 г, 4,7 ммоль), (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (2,3 г, 14 ммоль), водн. KOH (5,6 мл, 1,0 M, 5,6 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а потом обрабатывали димером хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (230 мг, 0,466 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед гашением H_2O (60 мл) и экстрагированием этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной основной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Gemini C18 250 мм x 50 мм, 10 мкм (элюент: от 30% до 70% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$ 443,20, полученное m/z - 444,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,75 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 5,01 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,38-1,26 (м, 1H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,55-0,39 (м, 4H).

Стадия H: этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. Тионилхлорид (0,16 мл, 2,2 ммоль) добавляли в раствор этил-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата. (502 мг, 1,1 ммоль) в DCM (5,5 мл) и 2 капель DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}ClF_2N_3O_2$, 461,9; полученное m/z - 462,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 93: 5'-метил-2',3'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: *трет*-бутил (1-карбамоилциклопропил)карбамат. Пиридин (11,8 г,149 ммоль) по каплям добавляли в смесь, состоящую из 1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропанкарбоновой кислоты (50,0 г, 248 ммоль), Boc_2O (70,5 г, 323 ммоль), NH_4HCO_3 (24,6 г, 311 ммоль) и MeCN (500 мл), в течение 10 минут. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (100 мл), доводили pH до 7 с помощью 1 H HCl, а потом полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,1 г, 80%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,42 (уш. с, 1H), 5,71 (уш. с, 1H), 5,18 (уш. с, 1H), 1,61-1,56 (м, 2H), 1,46-1,45 (м, 9H), 1,09-0,98 (м, 2H).

Стадия B: *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)карбамат. TFAA (47,3 г, 225 ммоль) по каплям добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил (1-карбамоилциклопропил)карбамата (30,0 г, 150 ммоль), триэтиламина (62,7 г, 450 ммоль) и дихлорметана (180 мл), в течение 1 часа. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (22,5 г, 82,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,60 (уш. с, 1H), 2,63 (с, 9H), 1,28 (с, 2H), 1,24-1,20 (м, 1H), 1,07-1,01 (м, 1H).

Стадия C: *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)(метил)карбамат. Гидрид натрия в

минеральном масле (15,0 г, чистота 60%, 375 ммоль) частями добавляли в раствор *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)карбамата (22,5 г, 123 ммоль) и THF (150 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь обрабатывали йодметаном (34,7 г, 244 ммоль) путем добавления по каплям при 0 °C, а потом перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагированием этилацетатом (150 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,90 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,27-1,26 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H).

Стадия D: *трет*-бутил (1-(аминометил)циклопропил)(метил)карбамат. Ni Ренея (2 г) добавляли в 1 л круглодонную колбу, содержащую смесь *трет*-бутил (1-цианоциклопропил)(метил)карбамата (23 г), метанола (200 мл) и 25% водного NH_3 (5 мл), дегазированную аргоном. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 15 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (25 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,86 (уш. с, 3H), 1,84-1,80 (м, 2H), 1,44 (уш. с, 9H), 1,23-1,22 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H).

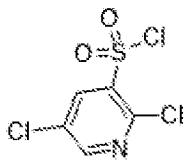
Стадия E: *трет*-бутил (1-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)циклопропил)(метил)карбамат. Раствор, состоящий из 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (20 г, 94 ммоль) и THF (50 мл), по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-(1-(аминометил)циклопропил)(метил)карбамата (20 г), K_2CO_3 (20,0 г, 145 ммоль), THF (150 мл) и H_2O (40 мл), охлажденную до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{22}ClN_3O_4S$ 375,10, полученное m/z - 398,0 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58-8,54 (м, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,83 (уш. с, 1H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 0,97-0,93 (м, 2H), 0,85-0,78 (м, 2H).

Стадия F: 2-хлор-N-((1-(метиламино)циклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (30,0 мл, 433 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил (1-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)циклопропил)(метил)карбамата (35 г) и

дихлорметана (100 мл), при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,05, полученное m/z - 275,9 $[M+H]^+$.

Стадия G: 5'-метил-3',5'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин] 1',1'-диоксид. DIPEA (30,0 мл, 172 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2-хлор-N-((1-(метиламино)циклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамида (10 г) и DMSO (60 мл). Смесь нагревали при 160°С в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (200 мл) и экстрагировали полученный в результате раствор этилацетатом (150 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который растирали со смесью этилацетат: петролейный эфир (1:10). Суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали смесью этилацетат: петролейный эфир (1: 30) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,58 г, 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,07, полученное m/z - 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30-8,19 (м, 1H), 8,15-7,79 (м, 2H), 6,98-6,89 (м, 1H), 3,32-3,06 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 0,99-0,57 (м, 4H).

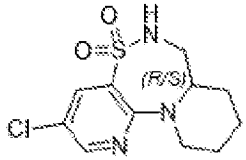
Промежуточное соединение 94: 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорид.



В раствор 2,5-дихлорпиридин-3-амина (50 г, 307 ммоль) в CH_3CN (300 мл), охлажденный до 0 °С, добавляли фторборную кислоту (71,6 мл, 460 ммоль, чистота 40%) при 0°С и перемешивали смесь при 0°С в течение 10 минут. После этого по каплям добавляли *трет*-бутил нитрит (44,3 г, 429 ммоль) и перемешивали смесь при 0°С в течение 1 часа. Полученный раствор представлял собой раствор диазониевых солей. В отдельной колбе по каплям добавляли H_2O (500 мл) в $SOCl_2$ (100 мл, 1,38 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 7 °С, потом раствор перемешивали при 15°С в течение 16 часов. Добавляли CuCl (734 мкл, 30,7 ммоль), затем по каплям добавляли ранее полученный раствор диазониевых солей (в процессе добавления раствор диазониевой соли поддерживали при -5 °С) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Получали серую суспензию. Смесь экстрагировали с EtOAc (500 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (600 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=15:1) с получением

указанного в заголовке соединения (65,0 г, 81,7%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 95: 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



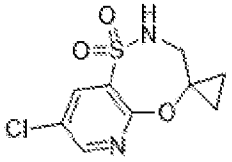
Стадия A: *трет*-бутил 2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. В раствор 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорида (промежуточное соединение 94, 38,3 г, 179 мл) в THF (550 мл) и H_2O (200 мл) добавляли K_2CO_3 (35,9 г, 260 ммоль). Раствор 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорида (40,0 г, 162 ммоль) в THF (250 мл) добавляли в реакционную смесь, охлажденную до 0 °C. После нагревания до 20°C реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Получали желтую суспензию. Реакционную смесь разводили водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (600 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат, 3:1 с 1% Et_3N) с получением указанного в заголовке соединения (55,0 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия B: 2,5-дихлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамид. В раствор *трет*-бутил-2-(((2,5-дихлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (55,0 г, 130 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли TFA (28,8 мл, 389 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разводили в DCE (200 мл) и снова концентрировали раствор при пониженном давлении. Материал перемешивали в MTBE (100 мл) в течение 30 минут, а твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде его TFA-соли (40,0 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

Стадия C: 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. В раствор 2,5-дихлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамида в виде его TFA-соли (40,0 г, 91,3 ммоль) в DMF (600 мл) добавляли Cs_2CO_3 (89,2 г, 274 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=5:1). Продукт перемешивали в MTBE (60 мл) в течение 30 минут, а твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке

соединения (30 г).

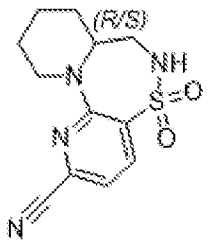
Промежуточное соединение 96: 8'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 2,5-дихлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамид. В раствор 1-(аминометил)циклопропан-1-ола (35,0 г, 283 ммоль, в виде его HCl-соли) в THF (1 л) и H_2O (200 мл) добавляли K_2CO_3 (126 г, 913 ммоль). Раствор 2,5-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорида (промежуточное соединение 94, 90,0 г, 365 ммоль) в THF (500 мл) добавляли в реакционную смесь, охлажденную до 0 °C, а затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Получали желтый раствор. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (1 л x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (66,0 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Стадия B: 8'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. В раствор 2,5-дихлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)пиридин-3-сульфонамида (33,0 г, 111 ммоль) в DMSO (500 мл) добавляли водный K_2CO_3 (3 M, 111 мл), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Получали бесцветный раствор. Реакционную смесь разводили водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток перемешивали в MTBE (100 мл) в течение 30 минут, а твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, выход 51%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 97: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид.



Стадия A: 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (22,2 мл, 40 масс.% в воде, 145 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-2-хлорпиридин-3-амина (20,0 г,

96,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл), охлажденный до 0 °С. Эту смесь перемешивали при 0°С в течение 10 минут перед обработкой по каплям *трет*-бутил нитритом (17,2 мл, 145 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 2 часов. Хлорид меди (I) (14,3 г, 144 ммоль) и уксусную кислоту (100 мл) перемешивали в отдельной колбе. Эту смесь охлаждали до 0 °С, барботировали газообразным SO_2 (> 1,3 М) при 0°С в течение 1 часа. Хлорид меди (I) в смеси с уксусной кислотой охлаждали до 0°С и затем по каплям обрабатывали вышеуказанным раствором тетрафторбората 6-бром-2-хлорпиридин-3-диазония. Эту смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (11,4 г) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,52 (уш. с, 1H), 8,29-7,95 (м, 2H), 7,74-7,46 (м, 2H).

Стадия B: *трет*-бутил 2-((6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (11,4 г, 39,2 ммоль) добавляли в 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую смесь K_2CO_3 (16,3 г, 118 ммоль), THF (50 мл) и H_2O (10 мл), охлажденную до 0 °С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°С перед обработкой *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилатом (8,4 г, 39 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$ 467,03, полученное m/z - 369,8 $[M-100+H]^+$.

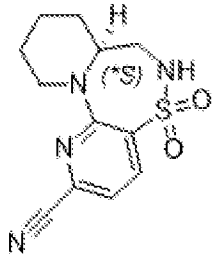
Стадия C: 6-бром-2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (11,4 мл, 164 ммоль) по каплям добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую раствор, состоящий из *трет*-бутил

2-((6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (7,70 г, 16,4 ммоль) и дихлорметана (20 мл), охлажденный до 0 °С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,3 г) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$ 366,98, полученное m/z - 369,8 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-бром-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. DIPEA (42,2 мл, 310 ммоль) добавляли в смесь 6-бром-2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)пиридин-3-сульфонамида (8,3 г, 17 ммоль) и толуола (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а затем очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$ 331,00, полученное m/z - 333,7 $[M+H]^+$.

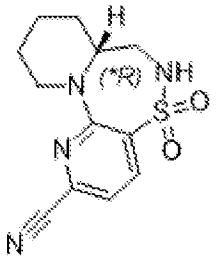
Стадия E: 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид. $Zn(CN)_2$ (5,4 г, 46 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу, содержащую смесь 2-бром-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (7,6 г, 23 ммоль), Zn (310 мг, 4,74 ммоль) и DMF (30 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (1,8 г, 2,5 ммоль). Затем смесь барботировали аргоном еще в течение 5 минут и нагревали при 140°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита, фильтрат вливали в воду (50 мл), а смесь фильтрата и воды экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 3:7) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 86%) в виде зеленого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08, полученное m/z - 278,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98: (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид.



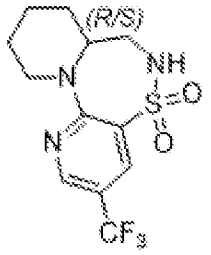
7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 97) очищали посредством СФХ на AD 250 мм x 50 мм, 10 мкм (элюент: от 40% до 40% (об./об.) сверхкритического CO_2 в EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (1,974 г) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08, полученное m/z - 279,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,25-5,14 (м, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 3,57-3,42 (м, 2H), 3,40-3,27 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 3H), 1,69-1,58 (м, 3H).

Промежуточное соединение 99: (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (1,9 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного для промежуточного соединения 98, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08, полученное m/z - 279,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,22-5,15 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 2H), 3,38-3,28 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 3H), 1,68-1,58 (м, 3H). В альтернативном варианте ^{1}H ЯМР проводили в DMSO-d_6, а данные представлены ниже: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39-8,32 (м, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,12 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 1,74-1,46 (м, 5H), 1,76-1,45 (м, 1H).

Промежуточное соединение 100: 3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Стадия A: тетрафторборат 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-диазония. HBF_4 (11,7 мл, 40 масс.% в воде, 76,2 ммоль) по каплям добавляли в смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (10 г, 51 ммоль) и ацетонитрила (80 мл), охлажденную до 0 °C. Через 10 минут по каплям добавляли *трет*-бутил нитрит (9,1 мл, 77 ммоль) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B: 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонилхлорид. Хлорид меди (I) (7,6 г, 77 ммоль) и уксусную кислоту (150 мл) охлаждали до 0 °C, барботировали газообразным SO_2 (> 1,3 M) при 0°C в течение 1 часа, а затем по каплям обрабатывали раствором тетрафторбората 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-диазония при 0°C в атмосфере N_2. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением продукта, который дополнительно очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, 1:0)

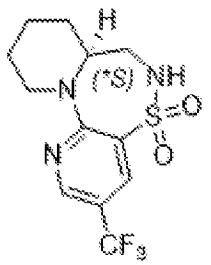
с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г) в виде коричневой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80-8,76 (м, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Стадия C: *трет*-бутил-2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат. *трет*-бутил-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (7,35 г, 34,3 ммоль) добавляли в суспензию K_2CO_3 (17,8 г, 129 ммоль), THF (80 мл) и H_2O (16 мл), охлажденную до 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а затем обрабатывали 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонилхлоридом (12 г, 43 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часа перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 61%) в виде коричневой жидкости. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{23}ClF_3N_3O_4S$ 457,10, полученное m/z - 357,9 $[M-100+H]^+$.

Стадия D: 2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид. TFA (18,2 мл, 263 ммоль) по каплям добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил 2-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (12 г, 26 ммоль) и дихлорметана (30 мл), охлажденный до 0 °C. Эту смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14 г) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{15}ClF_3N_3O_2S$ 357,05, полученное m/z - 357,9 $[M+H]^+$.

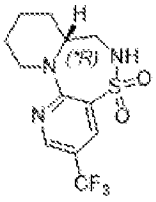
Стадия E: 3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. DIPEA (48,0 мл, 352 ммоль) добавляли в смесь 2-хлор-N-(пиперидин-2-илметил)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамида (14 г) и толуола (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08, полученное m/z - 321,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 101: (*S)-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



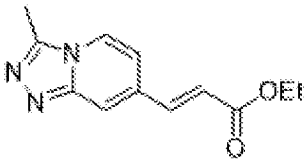
3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 100, 7,2 г, 17 ммоль) очищали посредством СФХ на OD 250 мм x 50 мм, 10 мкм (элюент: от 20% до 20% (об./об.) сверхкритического CO_2 в EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (3,0 г) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08, полученное m/z - 322,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,53 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 2H), 3,50 (т, J=13,2 Гц, 1H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,22 (дд, J=3,6, 3,6 Гц, 1H), 1,76-1,45 (м, 6H).

Промежуточное соединение 102: (*R)-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (3,6 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного для промежуточного соединения 101, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08, полученное m/z - 322,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56-8,54 (м, 1H), 8,30 (уш. с, 1H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 3,50 (т, J=13,2 Гц, 1H), 3,39-3,31 (м, 1H), 3,22 (дд, J=3,6, 3,6 Гц, 1H), 1,75-1,46 (м, 6H).

Промежуточное соединение 103: этил (E)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат.



Стадия A: 4-бром-2-гидразинилпиридин. Эмульсию 4-бром-2-фторпиридина (33 г, 188 ммоль) и гидразина моногидрата (91 мл, 1876 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 4 М водный раствор NaOH (81 мл) и воду (165 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Осадок собирали и промывали водой (200 мл) с получением указанного в заголовке соединения (34 г, выход 97%) в виде белого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

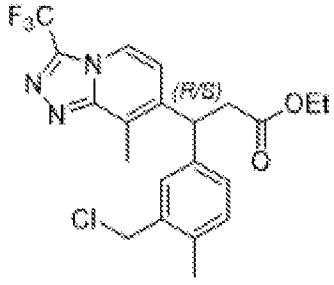
Стадия B: N'-(4-бромпиридин-2-ил)ацетогидразид. Уксусный ангидрид (17 мл, 180

ммоль) по каплям добавляли в раствор 4-бром-2-гидразинилпиридина (33,9 г, 180 ммоль) и триэтиламина (27,7 мл, 199 ммоль) в DCM (340 мл), охлажденный до 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. По истечении этого времени реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (400 мл). Осадок собирали и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (600 мл) с получением указанного в заголовке соединения (37,6 г, выход 91%) в виде белого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: 7-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Раствор N'-(4-бромпиридин-2-ил)ацетогидразида (37,5 г, 163 ммоль) в уксусной кислоте (380 мл) перемешивали при 100°C в течение 72 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный в результате остаток растирали с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (300 мл). Твердое вещество промывали водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (31 г, 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: этил (E)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. Смесь 7-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (5 г, 24 ммоль), этилакрилата (5,1 мл, 47 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,73 г, 2,36 ммоль) и триэтиламина (13,2 мл, 94,7 ммоль) перемешивали в DMF (50 мл) при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали осадок. Твердое вещество промывали DMF (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (5,12 г, 94%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{13}N_3O_2$, 231,1; полученное m/z - 232,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11-8,04 (м, 1H), 7,71 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,22 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).

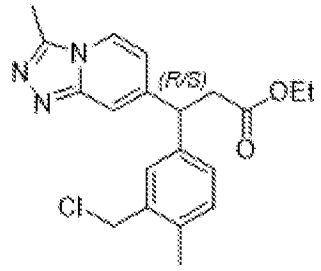
Промежуточное соединение 104: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Тионилхлорид (0,17 мл, 2,3 ммоль) добавляли в раствор этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25, 480 мг, 1,14 ммоль) и 2 капель DMF в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над

$MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_2$, 439,1; полученное m/z - 440,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 105: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.

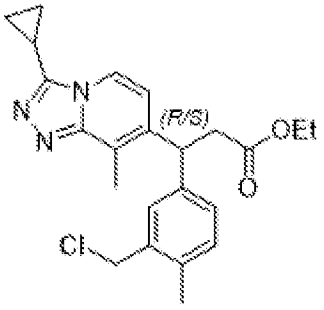


Стадия A: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 1 М водный гидроксид калия (2,2 мл, 2,2 ммоль) добавляли в смесь 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата (промежуточное соединение 20, 1,89 г, 6,50 ммоль), этил (E)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (промежуточное соединение 103, 501 мг, 2,17 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (107,8 мг, 0,219 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток разводили водой, этилацетатом и солевым раствором. Полученную двухфазную смесь разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{25}N_3O_4$, 395,2; полученное m/z - 396,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (360 мг, 0,91 ммоль) и карбоната калия (260 мг, 1,88 ммоль) в этаноле (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, затем растворяли в воде и DCM. Полученную двухфазную смесь разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (259 мг, выход 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}N_3O_3$, 353,2; полученное m/z - 354,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (260 мг, выход 95%) получали, используя условия, аналогичные описанным для промежуточного соединения 104, при этом использовали этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371,1; полученное m/z - 372,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 106: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин. 4-бром-2-фтор-3-метилпиридин (100 г, 526 ммоль), пиридин (1000 мл) и гидрат гидразина (300 мл) объединяли в атмосфере азота, перемешивали в течение 4 часов при 75 °C. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме, затем разводили 2000 мл H_2O и перемешивали в течение 30 минут. Твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали H_2O с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (90 г, выход 85%).

Стадия B: 7-бром-3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин (25 г, 124 ммоль), DCM (250 мл) и циклопропанкарбальдегид (9,96 г, 142 ммоль) объединяли в атмосфере азота и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого частями добавляли йодбензолдиацетат (47,8 г, 148 ммоль) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 300 мл воды. Реакционную смесь разделяли между DCM и водой. Полученную двухфазную смесь разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое перекристаллизовывали из DCM/гексана в соотношении 1:3 с получением оранжевого твердого вещества (20 г, выход 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}BrN_3$, 251,0; полученное m/z - 252,0 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил (E)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. Безводный DMF (7 мл) добавляли в смесь 7-бром-3-циклопропил-8-метил-

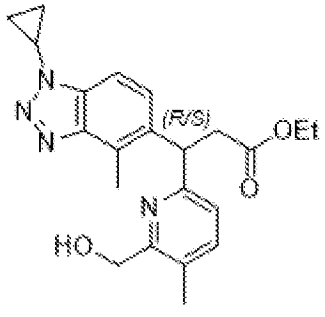
[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (1,25 г, 4,96 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (96 мг, 0,43 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли этилакрилат (2,3 мл, 21 ммоль) и триэтиламин (0,59 мл мг, 4,2 ммоль) и нагревали смесь при 110°C в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через слой диатомита, промывая этилацетатом. Фильтрат собирали, промывали солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{17}N_3O_2$, 271,1; полученное m/z - 272,0 $[M+H]^+$.

Стадия D: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (149 мг, выход 54%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 105, стадия A, при этом использовали этил (E)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат вместо этил (E)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}N_3O_4$, 435,2; полученное m/z - 436,0 $[M+H]^+$.

Стадия E: этил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (193 мг, выход 93%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 105, стадия B, при этом использовали этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; полученное m/z - 394,0 $[M+H]^+$.

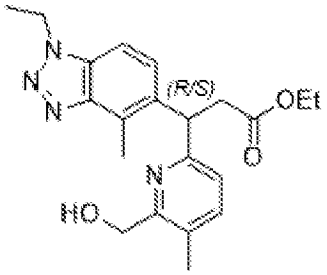
Стадия F: этил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (186 мг, выход 92%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 104, при этом использовали этил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат вместо этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,2; полученное m/z - 412,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 107: этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (53,2 мг, выход 118%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 105, Стадия B, при этом использовали этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (промежуточное соединение 90) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, реакционную смесь нагревали до 50°C вместо проведения реакции при комнатной температуре. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_4O_3$, 394,2; полученное m/z - 395,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 108: (R/S)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат.



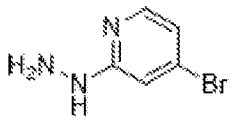
Стадия A: (E)-этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. В 100 мл круглодонную колбу добавляли (E)-этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилат (промежуточное соединение 15, 3,5 г, 13 ммоль), 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (промежуточное соединение 16, 4,1 г, 17 ммоль), DIPEA (5,2 г, 40 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (680 мг, 1,33 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали и нагревали до 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием в воду (100 мл) и экстрагированием этилацетатом (60 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 20:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г, 68%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}N_4O_4$-422,20, полученное m/z - 423,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: (E)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилат. В 100 мл круглодонную колбу добавляли (E)-этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат (3,9 г, 9,2 ммоль), K_2CO_3 (3,83 г, 27,7 ммоль), EtOH (30 мл) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед вливанием в H_2O (100 мл) и экстрагированием этилацетатом (80 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке продукта (3,6 г, 88%) в виде масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_4O_3$ 380,18, полученное m/z - 381,1 $[M+H]^+$.

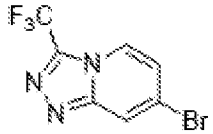
Стадия C: (R/S)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат. Ni Ренея (3,0 г) добавляли в раствор (E)-этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилата (3,6 г, 9,5 ммоль) и этилацетата (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 36 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi Max-RP, 250×50 мм x 10 мкм (элюент: от 5% до 55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (2,12 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_4O_4$ 382,20, полученное m/z - 383,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 2H), 4,62 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,53 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 109: 4-бром-2-гидразинилпиридин.



Смесь, содержащую 4-бром-2-фторпиридин (50 г, 280 ммоль) и гидрат гидразина (414 мл, 8,54 моль), нагревали до 50 °C. Через 16 часов суспензию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали твердые вещества водой. Твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (уш. с, 1H), 6,89 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=1,7, 5,4 Гц, 1H).

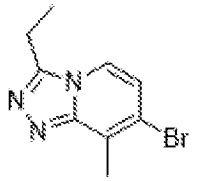
Промежуточное соединение 110: 7-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



TFAA (758 мл, 5,38 моль) по каплям добавляли в перемешиваемый твердый 4-бром-2-гидразинилпиридин (промежуточное соединение 109, 50,5 г, 269 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 50 °C. Через 16 часов смесь медленно вливали в воду (200 мл) и доводили pH до 7-8 добавлением водного раствора NaOH. Полученную в результате суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали водой и после этого сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (62,8 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_3BrF_3N_3$, 264,9; полученное m/z - 267,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

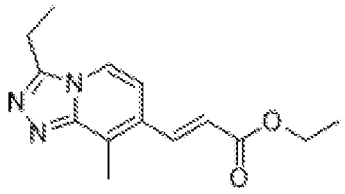
DMSO-d_6): 8,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=1,7, 7,3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 111: 7-бром-3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



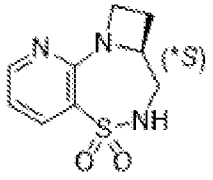
Указанное в заголовке соединение (3,05 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 24, используя пропионовую кислоту вместо TFAA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}BrN_3$, 239,0; полученное m/z - 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,52-1,45 (м, 3H).

Промежуточное соединение 112: этил (E)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат.



Смесь 7-бром-3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 111, 1,05 г, 4,37 ммоль), этилакрилата (2,1 мл, 19,4 ммоль), триэтиламина (1,6 мл, 11,5 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (338 мг, 1,51 ммоль) в DMA (12 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь. Затем смесь нагревали при 125 °C. Через 18 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом, а затем фильтровали через диатомит. Фильтрат разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем абсорбировали на диатомите для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (494 мг, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259,1; полученное m/z - 260,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,28-4,19 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,39-1,31 (м, 3H), 1,31-1,25 (м, 3H).

Промежуточное соединение 113: (*S)-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Стадия A: *трет*-бутил 2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)азетидин-1-карбоксилат. *трет*-бутил (азетидин-2-илметил)карбамат (9,2 г, 49,5 ммоль) и карбонат

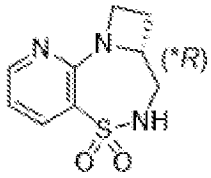
калия (7,8 г, 56,6 ммоль) суспендировали в смеси THF (100 мл) и воды (25 мл). Через 5 минут добавляли 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (10 г, 47,2 ммоль). После перемешивания в течение ночи растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и этилацетатом и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (17,9 г, 89%). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{20}ClN_3O_4S$, 361,1; полученное m/z - 261,7 $[M-CO_2t\text{-}Bu]^-$.

Стадия B: N-(азетидин-2-илметил)-2-хлорпиридин-3-сульфонамид. TFA (17,4 мл, 251 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата (17,9 г, 41,9 ммоль) в DCM (80 мл), охлажденный до 0 °C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 15 часов анализ методом ТСХ показал полное израсходование исходного материала, а затем реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (10,5 г, 96%). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: (*S)-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Cs_2CO_3 (38,5 г, 118 ммоль) добавляли в раствор N-(азетидин-2-илметил)-2-хлорпиридин-3-сульфонамида (10,3 г, 39,4 ммоль) в DMSO (150 мл). Смесь нагревали при 130 °C. Через 2 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и затем вливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,35 г, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; полученное m/z - 226,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (дд, J=1,8, 4,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=1,7, 7,6 Гц, 1H), 7,71 (уш. с, 1H), 6,95 (дд, J=4,9, 7,7 Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H). Смесь изомеров 7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (2,05 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; полученное m/z - 226,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35-8,30 (м, 1H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,41-3,26 (м, 2H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H). \

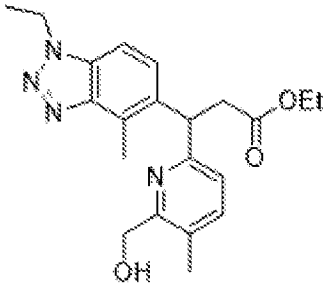
Промежуточное соединение 114: (*R)-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-

d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (2,09 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 113, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; полученное m/z - 226,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35-8,30 (м, 1H), 7,96 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,94 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,42-3,26 (м, 2H), 2,30-2,18 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H).

Промежуточное соединение 115: этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат.



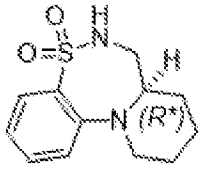
Стадия A: этил (E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. Смесь этил (E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилата (промежуточное соединение 15, 3,5 г, 13 ммоль), 5-бром-1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 16, 4,1 г, 17 ммоль), DIPEA (5,2 г, 40 ммоль) и 1,4-диоксана (30 мл) дегазировали путем барботирования газообразного азота через смесь. Через 5 минут добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (680 мг, 1,3 ммоль), а затем полученную в результате смесь нагревали при 80 °C. Через 16 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и затем вливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,9 г, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}N_4O_4$, 422,2; полученное m/z - 423,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил (E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилат. Смесь этил (E)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (3,9 г, 9,2 ммоль), K_2CO_3 (3,8 г, 28 ммоль), EtOH (30 мл) и THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа смесь вливали в воду. Водную часть экстрагировали этилацетатом, и в результате этого экстрагирования получали несколько органических

фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (3,6 г, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_4O_3$, 380,2; полученное m/z - 381,1 $[M+H]^+$.

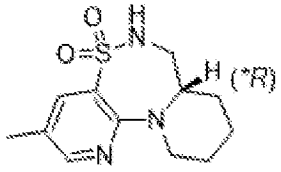
Стадия C: этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат. Смесь этил (E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилата (3,6 г, 9,5 ммоль) и никеля Ренея (3 г) в этилацетате (30 мл) перемешивали в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре. Через 36 часов суспензию фильтровали через диатомит, а фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г), которое объединяли со второй партией указанного в заголовке соединения, которое получали аналогичным образом (2 г). 5,5 г указанного в заголовке соединения очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Synergi Max-RP, 250×50 мм x 10 мкм (элюент: от 5% до 55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% муравьиной кислоты) с получением чистого продукта (3,3 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,2; полученное m/z - 383,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 2H), 4,62 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,53 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 116: (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (2,16 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 76, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,67 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,55-3,33 (м, 3H), 3,08-2,98 (м, 1H), 1,75-1,50 (м, 6H).

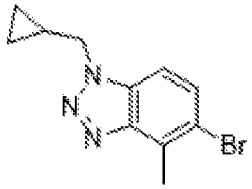
Промежуточное соединение 117: (*R)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид.



Второй элюируемый изомер (289 мг) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 77, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; полученное m/z - 268,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,34-3,25 (м, 1H),

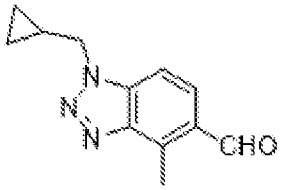
3,21-3,13 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,74-1,52 (м, 6H).

Промежуточное соединение 118: 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.



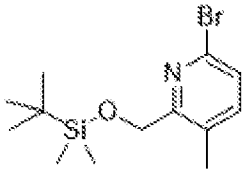
Указанное в заголовке соединение (84 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 16, используя циклопропилметанамин вместо этиламина на стадии A, DMF вместо уксусной кислоты в качестве растворителя на стадии B, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ вместо железа на стадии C, ацетонитрил/воду вместо уксусной кислоты/воды на стадии D и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты в качестве добавки на стадии D. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,72 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 4,59 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,40-1,28 (м, 1H), 0,56-0,49 (м, 2H), 0,48-0,42 (м, 2H).

Промежуточное соединение 119: 1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид.



Указанное в заголовке соединение (34,3 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 28, используя 5-бром-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (промежуточное соединение 118) вместо 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина, триэтиламин вместо K_3PO_4 в качестве основания и этанол вместо диоксана/воды в качестве растворителя на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{13}N_3O$, 215,1; полученное m/z - 216,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,43-1,32 (м, 1H), 0,58-0,52 (м, 2H), 0,51-0,45 (м, 2H).

Промежуточное соединение 120: 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридин.

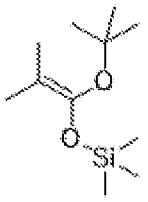


Стадия A. (6-бром-3-метилпиридин-2-ил)метанол. Эту реакцию проводили в двух партиях, начиная с 30 г 6-бром-3-метилпиколиновой кислоты в случае каждой партии. Комплекс боран-тетрагидрофуран (1 M в THF, 280 мл, 280 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-3-метилпиколиновой кислоты (30 г, 139 ммоль) в THF (100 мл) при 0 °C. Затем смесь нагревали при 50 °C. Через 16 часов реакционную смесь охладили до 0°C и

медленно добавляли воду (500 мл) до прекращения выделения газа. Эту смесь перемешивали в течение 1 часа с нагреванием до комнатной температуры. В этот момент две партии объединяли. Объединенную смесь экстрагировали этилацетатом с получением нескольких органических фракций. Эти фракции объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (50 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

Стадия B: 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридин. TBSCl (56 г, 372 ммоль) добавляли в ледяной раствор (6-бром-3-метилпиридин-2-ил)метанола (50 г, 247 ммоль) и имидазола (37,2 г, 546 ммоль) в DCM (500 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов, в результате чего образовывалась суспензия. Твердые вещества удаляли путем фильтрации через диатомит. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (30 г, 37%).

Промежуточное соединение 121: ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан.

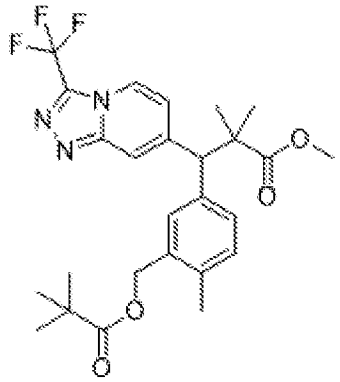


Стадия A: *трет*-бутил изобутират. Раствор *трет*-бутанола (19 мл, 200 ммоль) в DCM (40 мл) по каплям добавляли в течение пяти минут в раствор изобутирилхлорида (20 мл, 190 ммоль) в DCM (90 мл). Затем по каплям медленно добавляли триэтиламин (40 мл, 290 ммоль). Добавляли дополнительное количество DCM (40 мл) с последующим добавлением DMAP (1,1 г, 10 ммоль). Через 18 часов добавляли 1 М водный раствор HCl до получения двухфазной смеси и достижения однородности каждого слоя. Слои разделяли и экстрагировали водную часть DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем дистилляции (температура бани 125°C и температура напора 85–90°C с охлаждением ледяной водой в колбе для сбора) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачной бесцветной жидкости (18,3 г, 67%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,42 (дт, J=13,9, 7,0 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,12 (с, 3H), 1,11 (с, 3H).

Стадия B: ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан. 1,6 М раствор *н*-бутиллития в гексанах (20,5 мл, 32,8 ммоль) добавляли в раствор диизопропиламина (5 мл, 35,7 ммоль) в THF (25 мл), охлажденный до 0 °C. Через 10 минут по каплям добавляли раствор *трет*-бутил изобутирата (4,3 г, 30 ммоль) в THE (10

мл). Через 30 минут добавляли хлортриметилсилан (4,5 мл, 35,5 ммоль). Реакционную колбу убирали с охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1,5 часа смесь вливали в раствор ледяной воды и гексанов. Слои разделяли. Органическую часть промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,38 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,10 (с, 9H), 0,01 (с, 9H).

Промежуточное соединение 122: метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: 3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазол[4,3-a]пиридин. Во флакон, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли 3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин, (промежуточное соединение 110, 8,98 г, 33,8 ммоль), винилтрифторборат калия (9,63 г, 71,9 ммоль), фосфат калия (31,1 г, 144 ммоль), дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида (1,41 г, 1,71 ммоль), 1,4-диоксан (88 мл) и дистиллированную воду (16 мл). Раствор дегазировали путем барботирования через него газообразного азота в течение 10 минут, затем флакон закрывали крышкой и помещали на песочную баню, которая была нагрета при 100 °C. Через 1 час флакон убирали с горячего песка и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разделяли между эфиром и солевым раствором. Слои разделяли, а органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гексаны/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (5,74 г, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6F_3N_3$, 213,1; полученное m/z - 214,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. В раствор 3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (5,72 г, 26,8 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и дистиллированной воде (40 мл) при положительном давлением азота при комнатной температуре добавляли тетроксид осмия (2,5 масс.% в растворе *трет*-бутанола, 14 мл, 1,38 ммоль) с последующим немедленным добавлением периодата натрия (17 мл, 81,4 ммоль), что приводило к образованию белого осадка. После перемешивания в течение 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и разделяли между эфиром и водой. Добавляли солевой раствор, а водную фазу три раза экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гексаны/этилацетат) с получением белой пены. Пену растворяли в минимальном количестве DCM, а затем добавляли гексаны до выделения белого твердого вещества из раствора. Белые твердые вещества выделяли путем вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (3,23 г, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_4F_3N_3O$, 215,1; полученное m/z - 216,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: 5-(гидрокси(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. В высушенную в печи колбу, оснащенную обратным холодильником и входным отверстием для газообразного аргона, добавляли 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. (1,7 г, 8 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалат (промежуточное соединение 42, 3,1 г, 9,3 ммоль), карбонат калия (3,6 г, 26 ммоль), хлорид палладия (106 мг, 0,598 ммоль), три(1-нафтил)фосфин (169 мг, 0,397 ммоль) и THF (86 мл). Реакционную смесь нагревали на песчаной бане с температурой 75 °C. Через 17 часов реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли дополнительное количество 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалата, карбоната калия, хлорида палладия и три-(1-нафтил)фосфина. Реакционную смесь нагревали на песчаной бане с температурой 75 °C. Через 6 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли смесь между эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны и этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: 5-(хлор(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. Во флакон при положительном давлении азота добавляли 5-(гидрокси(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат (1,35 г, 3,20 ммоль) и DCM (39 мл) с последующим добавлением тионилхлорида (0,20 мл, 2,73 ммоль). Через 20 минут смесь разделяли между DCM и дистиллированной водой. pH водного слоя доводили до 7 добавлением насыщенного водного $NaHCO_3$. Слои разделяли. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_2$, 439,1; полученное m/z - 440,1 [M+H]+.

Стадия E: метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В колбу в атмосфере

аргона добавляли 5-(хлор(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат (1,40 г, 3,18 ммоль), DCM (82 мл), диметилкетен метилтриметилсилилацеталь (0,970 мл, 4,77 ммоль) и бромид индия (III) (228 мг, 0,637 ммоль). Через 18 часов добавляли дополнительный эквивалент каждого из диметилкетен метилтриметилсилилацеталя и бромида индия (III). Через 4 суток смесь разделяли между гексанами - DCM (1:1) и насыщенным водным $NaHCO_3$. Слои разделяли. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Ярко-оранжевый остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны и этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (438 мг, 27%) в виде светло-оранжевой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_3N_3O_4$, 505,2; полученное m/z - 506,5 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 123: 3-(3-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ол.

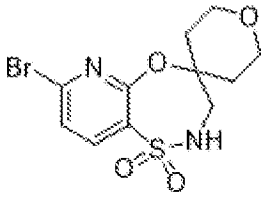


Стадия A: 3-(бензилокси)пропил-4-метилбензолсульфонат. 3-(бензилокси)пропан-1-ол (10,0 г, 60,2 ммоль), *n*-толуолсульфонилхлорид (17,2 г, 90,2 ммоль), триэтиламин (25,0 мл, 179 ммоль) и дихлорметан (100 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 часов перед вливанием в воду (50 мл) и экстрагированием дихлорметаном (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,22 (м, 7H), 4,40 (с, 2H), 4,19-4,14 (м, 2H), 3,50 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 2H).

Стадия B: 3-(3-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ол. Гидрид натрия в минеральном масле (6,0 г, чистота 60%, 0,15 ммоль) частями добавляли в раствор пропан-1,3-диола (17,0 г, 223 ммоль) в DMF (40 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °C, а затем добавляли раствор 3-(бензилокси)пропил 4-метилбензолсульфоната (18,0 г) и DMF (40 мл). Эту смесь перемешивали при нагревании при 80°C в течение 12 часов перед охлаждением до комнатной температуры путем вливания в насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и экстрагирования этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили на безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир: этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,25 (м, 4H), 4,49 (с,

2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,54 (т, J=6,4 Гц, 4H), 2,05 (с, 2H), 1,92-1,82 (м, 4H).

Промежуточное соединение 124: 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



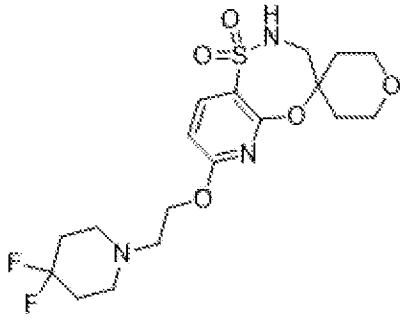
Стадия A: 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (32,0 мл, 206 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-2-хлорпиридин-3-амина (30,0 г, 145 ммоль) в ацетонитриле (150 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут перед добавлением по каплям *трет*-бутил нитрита (26,0 мл, 219 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, в результате чего получали раствор тетрафторбората 6-бром-2-хлорпиридин-3-диазония. В отдельную трехгорлую 1 л круглодонную колбу добавляли хлорид меди (I) (22,0 г, 222 ммоль) и уксусную кислоту (120 мл). Эту смесь охлаждали до 0 °C, барботировали газообразным SO_2 (> 1,3 M) при 0°C в течение 1 часа для получения серного раствора. В этом момент вышеуказанный раствор тетрафторбората 6-бром-2-хлорпиридин-3-диазония, также охлажденный до 0 °C, по каплям добавляли в серный раствор, охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (100 мл). Фильтрат гасили водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (200 мл), перемешивали в течение 20 минут и затем экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали водой (2X) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (24 г), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B: 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамид. Раствор 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (48 г) и THF (100 мл) по каплям добавляли в смесь 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (20,0 г, 152 ммоль), K_2CO_3 (65,0 г, 470 ммоль), THF (100 мл) и H_2O (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном

давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. t-BuOK (5,5 г, 49 ммоль) частями добавляли в раствор 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (10 г) и DMSO (40 мл), охлажденный до 0 °C. Затем эту смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (50 мл) и доводили pH раствора до pH=6 с помощью 1 H HCl (20 мл), что приводило к образованию суспензии. Твердое вещество суспензии выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (20 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением продукта (7,0 г), который объединяли с другой партией 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (14 г) с получением 21 г подлежащего очистке продукта. 21 г продукта затем растирали с этилацетатом (30 мл) и выделяли твердые вещества путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 50 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, полученное m/z - 349,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54-8,47 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,49 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,68-1,53 (м, 4H).

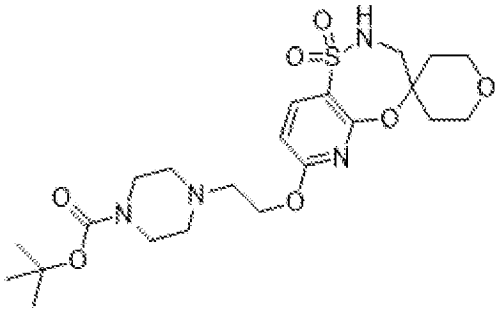
Промежуточное соединение 125: 7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



В раствор (4,4-дифторпиперидин-1-ил)этан-1-ола (655 мг, 3,97 ммоль) в толуоле (5,0 мл) в атмосфере N_2, который был охлажден до 0 °C, добавляли NaH (164 мг, 60% дисперсия в масле, 4,1 ммоль) в двух партиях. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали смесь еще в течение 50 минут. Полученный раствор посредством шприца переносили в 48 мл сосуд высокого давления с завинчивающейся крышкой в атмосфере N_2, содержащий 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (500 мг, 1,32 ммоль, промежуточное соединение 124),

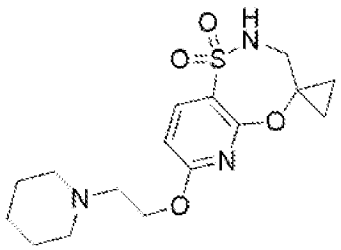
трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (121 мг, 0,13 ммоль) и [1,1'-бинафтален]-2-ил-ди-трет-бутилфосфин (105 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. После этого реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли 0,15 мл AcOH. Затем смесь разводили этилацетатом и фильтровали через слой диатомита. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: метанол/DCM, градиентное элюирование от 0:1 до 1:10) с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{25}F_2N_3O_5S$ 433,1, полученное m/z - 434,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,40 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,64 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,78 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,62 (т, J=5,7 Гц, 4H), 1,99-1,90 (м, 4H), 1,62 (д, J=4,3 Гц, 4H).

Промежуточное соединение 126: трет-бутил 4-(2-((1',1' -диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.



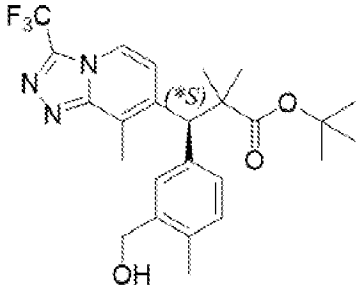
В раствор трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (1020 мг, 4,4 ммоль) в DMSO (6,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли гидрид натрия (65 мг, 1,6 ммоль) и полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 45 минут. Затем добавляли 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (300 мг, 0,98 ммоль, промежуточное соединение 68) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: MeOH/DCM; градиентное элюирование от 0:100 до 1:10) с получением указанного в заголовке соединения (382 мг, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,40 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,81 (ддд, J=13,1, 9,2, 4,2 Гц, 2H), 3,63 (дд, J=10,8, 3,9 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,71 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,42 (т, J=5,1 Гц, 4H), 1,62 (т, J=4,4 Гц, 4H), 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение 127: 7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



В 48 мл сосуд высокого давления с завинчивающейся крышкой в атмосфере N_2 добавляли 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (400 мг, 1,5 ммоль, промежуточное соединение 67), 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ол (595 мг, 4,6 ммоль), карбонат цезия (1,5 г, 4,6 ммоль), предкатализатор Josiphos Pd(0) G3 (142 мг, 0,15 ммоль) и DMA (10 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в 50/50 смесь солевой раствор/вода и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: MeOH/DCM; градиентное элюирование от 0:100 до 3:20) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 44%). LC-MC (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}N_3O_4S$ 353,1, полученное m/z - 354,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,33 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,69 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,47 (с, 4H), 1,59 (с, 4H), 1,43-1,34 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 2H).

Промежуточное соединение 128: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Смесь 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (60,0 г, 214 ммоль, промежуточное соединение 24), трифтор(винил)бората калия (57,0 г, 426 ммоль), K_3PO_4 (136 г, 641 ммоль), 1,4-диоксана (500 мл) и H_2O (100 мл) барботировали Ar в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (9,4 г, 13 ммоль). Полученную в результате смесь снова барботировали Ar еще в течение 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Суспензию фильтровали, а твердые вещества промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат вливали в H_2O (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования

получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (42 г, 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8F_3N_3$ 227,1, полученное m/z - 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. $K_2OsO_4•2H_2O$ (1,36 г, 3,69 ммоль) добавляли в раствор 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (21 г, 92 ммоль) 1,4-диоксана (700 мл) и H_2O (дистиллированная, 700 мл). Добавляли NaIO4 (59 г, 276 ммоль) и перемешивали полученную в результате смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали, гасили H_2O (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6F_3N_3O$ 229,1, полученное m/z - 230,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. i-PrMgCl•LiCl (80,6 мл, 1,3 M в THF, 105 ммоль) по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-((5-йод-2-метилбензил)окси)диметилсилана (27,8 г, 76,7 ммоль) и THF (200 мл), охлажденную до -15 °C. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 часа с последующим добавлением по каплям раствора 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида (16 г, 70 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщенным NH_4Cl (500 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 20:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (24 г, 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$ 465,2, полученное m/z - 466,3 $[M+H]^+$.

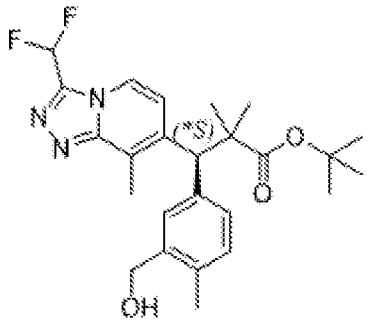
Стадия D: *трет*-бутил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (431 мкл, 4,30 ммоль) добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (1,0 г, 2,1 ммоль), DBU (64 мкл, 0,43 ммоль) и 1,2-дихлорэтана (5 мл) в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре добавляли ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (4,65 г, 21,5 ммоль) и $BF_3•Et_2O$ (0,24 мл, 1,9 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь еще в течение 1,5 часа перед гашением H_2O (30 мл) и экстрагированием дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (380 г, 27,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{44}F_3N_3O_3Si$ 591,3, полученное m/z - 592,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. TBAF (7,3 мл, 1 M в THF, 7,3 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (2,15 г, 3,63 ммоль) и THF (20 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед гашением H_2O (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (3X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 75%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, полученное m/z - 478,2 [M+H]+.

Стадия F: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (1,3 г, 2,7 ммоль) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 10 мкм; элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (561 мг, 43%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, полученное m/z - 478,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 5,04 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 (с, 9H).

Промежуточное соединение 129: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (5-йод-2-метилфенил)метанол. Комплекс боран-тетрагидрофуран (276 мл, 1 M в THF, 276 ммоль) по каплям добавляли в раствор 5-йод-2-метилбензойной кислоты (60,0 г, 229 ммоль) и THF (500 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, а затем нагревали при 50°C в течение 3 часов перед охлаждением до 0 °C. Эту смесь обрабатывали добавлением по каплям H_2O (250 мл), перемешивали в течение еще 1 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (55 г, 97%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (с, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 6,90 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,19-2,07 (м, 3H).

Стадия B: *трет*-бутил((5-йод-2-метилбензил)окси)диметилсилан. TBSCl (37,0 г, 245 ммоль) добавляли в раствор (5-йод-2-метилфенил)метанола (55,0 г, 222 ммоль), имидазола (30,6 г, 449 ммоль) и дихлорметана (600 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. После этого реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Твердые вещества, образованные во время вышеописанной процедуры, выделяли путем фильтрации, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1:0, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (67 г, 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,41 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия C: *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-винилбензил)окси)силан. $Pd(dppf)Cl_2$ (5,5 г, 7,5 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-((5-йод-2-метилбензил)окси)диметилсилана (67,0 г, 185 ммоль), трифтор(винил)бората калия (50,0 г, 373 ммоль), K_3PO_4 (119 г, 561 ммоль), 1,4-диоксана (700 мл) и H_2O (140 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием ее в воду (100 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-

хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения (42,1 г, 87%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (с, 1H), 7,24 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=17,6, 11,0 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=17,6, 0,7 Гц, 1H), 5,21-5,16 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия D: 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегид. K_2OsO_4•$2H_2O$ (2,91 г, 7,90 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-винилбензил)окси)силана (42,0 г, 158 ммоль), 1,4-диоксана (500 мл) и H_2O (500 мл). Смесь медленно обрабатывали $NaIO_4$ (102 г, 477 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную в результате суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали этилацетатом (3X). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (34,7 г, 83%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия E: 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридин. 2-фтор-4-йод-3-метилпиридин (50,0 г, 211 ммоль) добавляли в 1 л круглодонную колбу, содержащую гидрат гидразина (345 мл, 7,11 моль). Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Полученную в результате суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали водой (3X) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50,2 г, 96%).

Стадия F: 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (502 мл, 4,04 ммоль) по каплям добавляли в 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридин (50,2 г, 202 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 75°C в течение 32 часов перед охлаждением до комнатной температуры. pH раствора доводили до 7-8 с помощью 5 H водного раствора NaOH. Полученную в результате суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали водой (3X) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (56,8 г, 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6F_2IN_3$ 309,0, полученное m/z - 310,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,86-7,58 (м, 1H), 7,45 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

Стадия G: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. i-PrMgCl•LiCl (33,5 мл, 1,3 M в THF, 43,6 ммоль) по каплям добавляли в раствор 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (12,3 г, 39,8 ммоль) и THF (150 мл), охлажденный

до -20 °C. Эту смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. В это время по каплям добавляли раствор 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегида (9,6 г, 36 ммоль) в THF (50 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часовс постепенным нагреванием до комнатной температуры перед гашением насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), вливанием в H_2O (30 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$ 447,2, полученное m/z - 448,2 $[M+H]^+$.

Стадия H: 7-((3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. $SOCl_2$ (3,6 мл, 50 ммоль) по каплям добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (27,3 г, 40,9 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (23 мл) и дихлорметана (180 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут перед доведением pH насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH=7. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г).

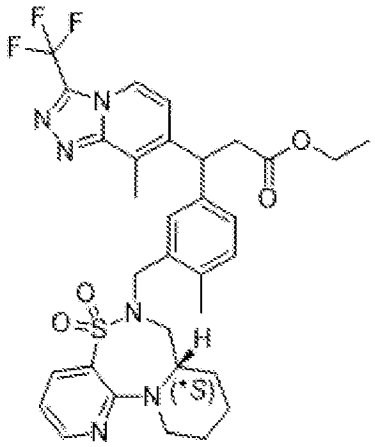
Стадия I: : *трет*-бутил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $InBr_3$ (3,06 г, 8,63 ммоль) добавляли в раствор 7-((3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (17,5 г, 37,6 ммоль), ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (81,28 г, 375,6 ммоль) и дихлорметана (200 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 3 суток перед гашением H_2O (50 мл). Смесь объединяли с другой партией *трет*-бутил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата и разделяли органическую и водную части. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением 23 г указанного в заголовке

соединения. Материал дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка YMC-Triart Prep C18, 150 мм x 40 мм x 7 мкм, элюент: от 70% до 100% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89-7,57 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 3H), 7,12-7,06 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,20 (д, J=2,0 Гц, 3H), 1,19-1,16 (м, 9H), 0,75 (с, 9H), -0,02 - -0,09 (м, 6H).

Стадия J: : *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (28,3 мл, 1 M в THF, 28,3 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (8,1 г, 14 ммоль) и THF (80 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 часа при комнатной температуре перед вливанием в воду (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 2:3) с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$ 459,2, полученное m/z - 460,3 $[M+H]^+$.

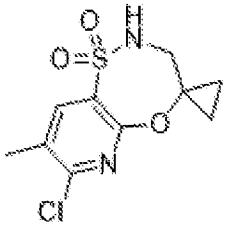
Стадия K: (*S)-*трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Смесь изомеров 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-4-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)бензофуран-2-ил)пропионовой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 10 мкм, элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в ИПА с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (2,46 г, 37%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$ 459,2, полученное m/z - 460,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86-7,58 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 5,05 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,42 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,16 (с, 9H).

Промежуточное соединение 130: этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



В раствор этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (1,5 г, 3,56 ммоль, промежуточное соединение 25) в THF (25 мл) добавляли (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-d][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксид (1,3 г, 4,97 ммоль) и трифенилфосфин (1,4 г, 5,34 ммоль). После того, как реакционная смесь становилась однородной, добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,2 мл, 5,94 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь вливали в насыщенный бикарбонат и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны; градиентное элюирование от 0:100 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения (1450 мг, 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$ 656,2, полученное m/z - 657,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 131: 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-амин. NCS (32,9 г, 246 ммоль) частями добавляли в раствор 2-хлор-5-метилпиридин-3-амина (35,0 г, 245 ммоль) в ацетонитриле (250 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 35°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Полученную в результате суспензию фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 г, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная Для $C_6H_6Cl_2N_2$ 176,0 полученное m/z - 176,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,07 (с, 1H), 5,65 (уш. с, 2H), 2,53 (с, 3H).

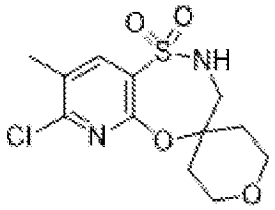
Стадия B: 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (56,0 мл, 365 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-амина (43,0 г, 243 ммоль) в ацетонитриле (300 мл), охлажденный до 0 °C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, по каплям обрабатывали *трет*-бутил нитритом (44,0 мл, 370 ммоль) с последующим дополнительным перемешиванием при 0°C еще в течение 2 часов с получением раствора тетрафторбората 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-диазония. В отдельной колбе смешивали хлорид меди (I) (36,0 г, 364 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл) и охлаждали до 0 °C. Полученный раствор хлорида меди/уксусной кислоты обрабатывали вышеуказанным раствором тетрафторбората 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-диазония, также охлажденным до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и затем очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; от 1:0 до 1:1, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (39,5 г) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 2,28 (с, 3H).

Стадия C: 2,6-дихлор-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид. В смесь K_2CO_3 (28,7 г, 208 ммоль), THF (100 мл) и H_2O (20 мл), охлажденную до 0 °C, добавляли 1-(аминометил)циклопропанол (4,30 г, 49,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а затем обрабатывали 2,6-дихлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлоридом (18,0 г, 69,1 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (5X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 49%). МС (ИЭР) масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ 310,0, полученное m/z - 310,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 0,42 (с, 4H).

Стадия D: 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. В раствор 2,6-дихлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамида (11,0 г, 35,3 ммоль) и DMSO (80 мл) добавляли t-BuOK (10,0 г, 89,1 ммоль). Эту смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 3:2). Продукт дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка PREPL-M Xbridge BEH C18 250 мм x 50 мм x 10 мкм;

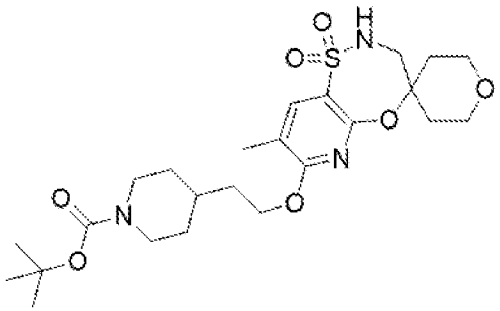
Элюент CH_3CN/H_2O (с 0,04% NH_3 и 10 мМ NH_4HCO_3), градиентное элюирование от 10% до 43%) с получением указанного в заголовке продукта (2,3 г, 23%). МС (ИЭР) масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}ClN_2O_3S$ 274,0, полученное m/z - 275,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 3,52 (уш. с, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 0,97-0,91 (м, 2Н), 0,82-0,76 (м, 2Н).

Промежуточное соединение 132: 7'-хлор-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



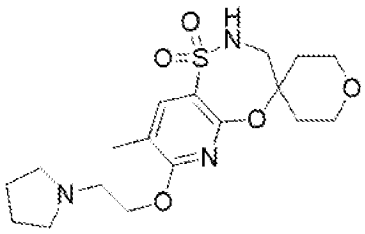
Указанное в заголовке соединение (8,48 г, 63%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 131, при этом использовали 4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол вместо 1-(аминометил)циклопропан-1-ола на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$ 318,0, полученное m/z - 318,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (уш. с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 3,83-3,69 (м, 2Н), 3,67-3,56 (м, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 1,71-1,51 (м, 4Н).

Промежуточное соединение 133: *трет*-бутил 4-(2-((1',1' -диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.



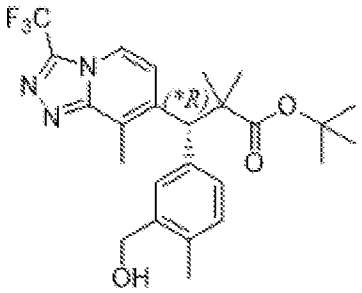
Указанное в заголовке соединение (450 мг, 93%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 126, при этом использовали трет-бутил 4-(2-гидроксиэтилпиперидин)-1-карбоксилат вместо трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата и 7'-хлор-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 132) вместо 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение, 68). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{37}N_3O_7S$ 511,2, полученное m/z - 412,1 $[M+H\text{-boc}]^+$.

Промежуточное соединение 134: 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



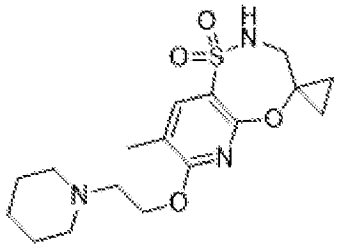
Указанное в заголовке соединение (1405 мг, 51%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 126, при этом использовали 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол вместо *трет*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата и 7'-хлор-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 132) вместо 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 68). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,2, полученное m/z - 398,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 135: *трет*-бутил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат.



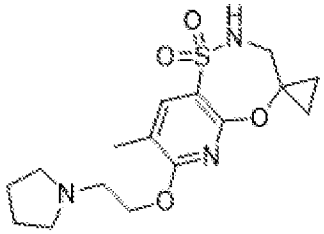
Смесь *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (1,3 г, 2,7 ммоль, промежуточное соединение 128, стадия E) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 10 мкм; элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Второй элюируемый изомер (535 мг, 41%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, полученное m/z - 478,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 5,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 (с, 9H).

Промежуточное соединение 136: 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



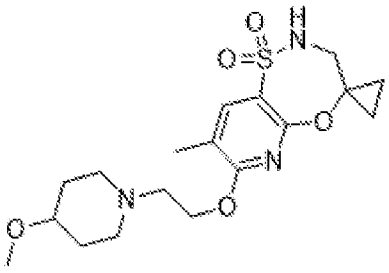
Указанное в заголовке соединение (274 мг, 42%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{25}N_3O_4S$, 367,2; полученное m/z - 368,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,44-4,33 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,52 (с, 4H), 2,08 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,65-1,53 (м, 4H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H), 0,71-0,61 (м, 2H).

Промежуточное соединение 137: 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (512 мг, 41%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}N_3O_4S$, 353,1; полученное m/z - 354,2 $[M+H]^+$.

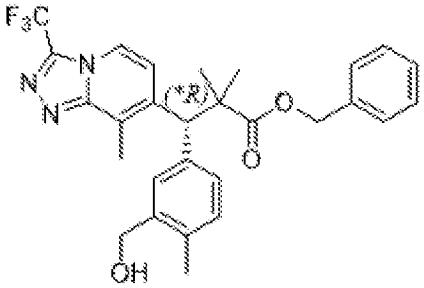
Промежуточное соединение 138: 7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (250 мг, 71%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67) и 2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{27}N_3O_5S$, 397,2;

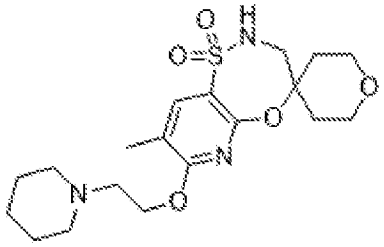
полученное m/z - 398,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 139: Бензил (*R)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (2,48 г, 99%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 71, при этом использовали метил (*R)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 141) вместо метил (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 421,2, полученное m/z - 422,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,15 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,33-1,22 (м, 6H).

Промежуточное соединение 140: 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



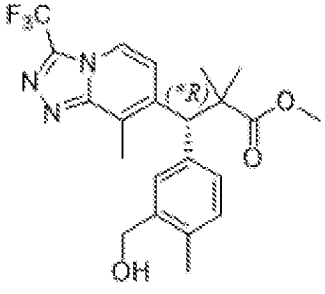
Стадия A: 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-метилпиридин-3-сульфонамид. K_2CO_3 (26,2 г, 189 ммоль) частями добавляли в раствор 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (14,0 г, 83,5 ммоль) и THF: H_2O (230 мл, 4:1), охлажденный до 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и затем добавляли 6-бром-2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид (23,1 г, 75,7 ммоль). Эту смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов перед вливанием в воду (80 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27,8 г, 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$ 399,7, полученное m/z - 400,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,57-3,51 (м, 4H), 2,89 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H),

1,55-1,45 (м, 2H), 1,33 (д, J=13,0 Гц, 2H).

Стадия B: 7'-бром-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. t-BuOK (7,91 г,70,5 ммоль) частями добавляли в раствор 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (14,1 г, 35,2 ммоль) в DMSO (110 мл), охлажденный до 0 °C. Затем эту смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (60 мл) и доводили pH с помощью 1 H HCl (100 мл) до pH=6. Полученную в результате суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (60 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,08 г). Это твердое вещество дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка YMC Triart C18, 250 мм x 50 мм x 7 мкм; элюент: от 10% до 40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (7,13 г, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$ 363,2, полученное m/z - 363,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,61 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,69-1,55 (м, 4H).

Стадия C: 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Cs_2CO_3 (6,72 г, 20,6 ммоль) добавляли в смесь 7'-бром-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (2,5 г, 6,9 ммоль), 2-(пиперидин-1-ил)этанола (2,67 г, 20,7 ммоль), предкатализатора JosiPhos G3 (0,64 г, 0,70 ммоль) и DMA (30 мл) в атмосфере N_2. Эту смесь нагревали при 95°C в течение 16 часов перед гашением H_2O и экстрагированием этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{29}N_3O_5S$ 411,5, полученное m/z - 412,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 4,39 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,62 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,66 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 4H), 2,12 (с, 3H), 1,60 (с, 4H), 1,51-1,45 (м, 4H), 1,40-1,33 (м, 2H).

Промежуточное соединение 141: метил (*R)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: (5-бром-2-метилфенил)метанол. Комплекс боран-тетрагидрофуран (250 мл, 1 M в THF, 250 ммоль) по каплям добавляли в раствор 5-бром-2-метилбензойной кислоты (45,0 г, 209 ммоль) и THF (400 мл), охлажденный до 0 °C. Смесь нагревали при 50 °C в течение 2 часов, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем смесь дополнительно охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением MeOH (250 мл), объединяли с другой партией (5-бром-2-метилфенил)метанола и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разводили этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2X) с получением нескольких органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (87,8 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).

Стадия B: 5-бром-2-метилбензилпивалат. Пивалоилхлорид (119 мл, 966 ммоль) по каплям добавляли в раствор (5-бром-2-метилфенил)метанола (87,8 г, 437 ммоль), триэтиламина (243 мл, 1,75 моль) и дихлорметана (800 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов перед вливанием в воду (600 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир, изократическое элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (160 г, 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,13 (с, 9H).

Стадия C: 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалат. 5-бром-2-метилбензилпивалат (40,0 г, 140 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (53,5 г, 211 ммоль), KOAc (55,1 г, 561 ммоль) и 1,4-диоксан (600 мл) перемешивали и барботировали N_2 в течение 5 минут и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (8,2 г, 11 ммоль). Смесь снова барботировали N_2 еще 5 минут, а затем нагревали при 90°C в течение 4 часов перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием в воду (200 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Этот материал объединяли с другой партией 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалата и очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, изократическое элюирование 10:1) с получением продукта (120 г), который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка SANPONT C18, 250 мм x 50 мм x 5 мкм, элюент: от 50% до 95% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA), с получением указанного

в заголовке соединения (77,1 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,28 (с, 12H), 1,14 (с, 9H).

Стадия D: 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (36,5 г, 130 ммоль), трифтор(винил)борат калия (34,9 г, 261 ммоль), K_3PO_4 (83,0 г, 391 ммоль), 1,4-диоксан (350 мл) и H_2O (70 мл) перемешивали и барботировали Ar в течение 5 минут, а затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (4,8 г, 6,6 ммоль). Эту смесь барботировали Ar еще в течение 5 минут и нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, объединяли с другой партией 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина и фильтровали через слой диатомита. Фильтрат вливали в H_2O (160 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (48,4 г).

Стадия E: 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид. $K_2OsO_4•2H_2O$ (1,6 г, 4,3 ммоль) добавляли в раствор 8-метил-3-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (24,0 г, 105 ммоль), 1,4-диоксана (700 мл) и дистиллированной H_2O (700 мл). Затем добавляли NaIO4 (72,3 г, 338 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита, фильтрат объединяли с другой партией 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (45,2 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6F_3N_3O$ 229,1, полученное m/z - 229,8 $[M+H]^+$.

Стадия F: 5-(гидрокси(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид (25,6 г, 112 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилпивалат (44,54 г, 134,1 ммоль), $P(1\text{-nap})_3$(18,4 г, 44,6 ммоль), K_2CO_3 (77,2 г, 559 ммоль) и THF (600 мл) смешивали и барботировали Ar в течение 5 минут с последующим добавлением $PdCl_2$ (3,96 г, 22,3 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут и затем нагревали при 75°C в течение 1 часа перед охлаждением до комнатной температуры. Суспензию объединяли с двумя дополнительными партиями 5-(гидрокси(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-

метилбензилпивалата, фильтровали, а фильтровальный осадок промывали метанолом (2X). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 2:3) с получением указанного в заголовке соединения (61 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,05 (с, 9H).

Стадия G: 5-(хлор(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат. Тионилхлорид (117 мл, 1,61 моль) добавляли в раствор 5-(гидрокси(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалата (61,0 г, 140 ммоль) и дихлорметана (1 л). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (74 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

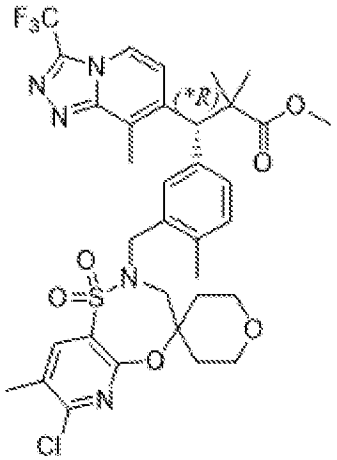
Стадия H: метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 5-(хлор(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метил)-2-метилбензилпивалат (69,0 г, 129 ммоль), ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (74,3 г, 426 ммоль), дихлорметан (1 л) и $InBr_3$ (10,54 г, 29,73 ммоль) перемешивали, барботировали Ar в течение 5 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 часов. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (250 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (31 г, 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная Для $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ 519,2 полученное m/z - 520,1 $[M+H]^{+.}$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,06 (с, 9H).

Стадия I: метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Метоксид натрия (37,0 мл, 25 масс.% в MeOH, 162 ммоль) по каплям добавляли в раствор метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (26 г, 50 ммоль) и MeOH (250 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, объединяли с другой партией метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, вливали в водный насыщенный раствор NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали DCM (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли,

сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 100:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (21 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия J: (*R)-метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 5 мкм; элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в IPA и H_2O с 0,1% NH_3). Второй элюируемый изомер (8,5 г, 39%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 435,2 полученное m/z - 436,2 $[M+H]^{+.}$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,04 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

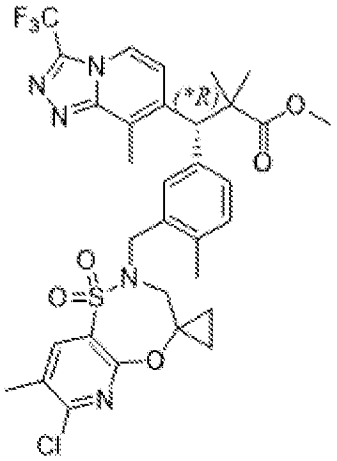
Промежуточное соединение 142: метил (*R)-3-(3-((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиропиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (230 мг, 91%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали метил (*R) 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 141) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 7'-хлор-8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 132) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{37}ClF_3N_5O_6S$, 735,2;

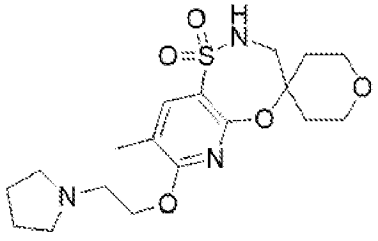
полученное m/z - 736,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,4 Гц, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,53-4,40 (м, 2H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,65-3,50 (м, 5H), 3,40 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,70 (ддд, J=19,5, 14,0, 2,6 Гц, 2H), 1,51 (ддд, J=13,5, 11,4, 4,9 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Промежуточное соединение 143: метил (*R)-3-(3-((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (726 мг, 93%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали метил (*R) 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 141) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}ClF_3N_5O_5S$, 691,2; полученное m/z - 692,2 $[M+H]^+$.

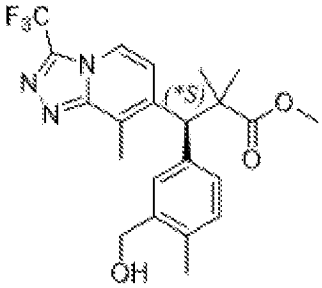
Промежуточное соединение 144: 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (667 мг, 61%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 140, при этом использовали 2-(пирролидин-1-ил)этанол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этанола на стадии C. МС (ИЭР):

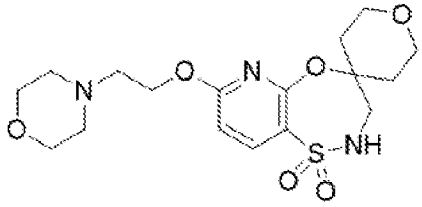
масса, рассчитанная для $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,5, полученное m/z - 398,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 4,43 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,62 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,44 (д, J=4,6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,68-2,63 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,75-1,67 (м, 4H), 1,60 (с, 4H).

Промежуточное соединение 145: метил (*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Смесь метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 48) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 5 мкм; элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в IPA и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (8,5 г, 39%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 435,2 полученное m/z - 436,2 $[M+H]^{+\cdot}$ ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,03 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,28 (с, 2H), 1,30-1,25 (м, 1H).

Промежуточное соединение 146: 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид. HBF_4 (32,0 мл, 206 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-2-хлорпиридин-3-амина (30,0 г, 145 ммоль) в ацетонитриле (150 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Затем по каплям добавляли *трет*-бутил нитрит (26,0 мл, 219 ммоль), а реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа с образованием раствора тетрафторбората 6-бром-2-хлорпиридин-3-диазония. В отдельной колбе смешивали хлорид меди (I) (22,0 г, 222 ммоль) и уксусную кислоту (120 мл) и охлаждали до 0 °C. Газообразный SO_2 (> 1,3 М) барботировали через смесь, которую поддерживали при 0°C в течение 1 часа. В этот момент по каплям добавляли раствор тетрафторбората 6-бром-2-хлорпиридин-3-диазония, охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита и

промывали этот слой этилацетатом (1X). Полученную в результате смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (200 мл), перемешивали в течение 20 минут и затем экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали водой (2X) и солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (24 г), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

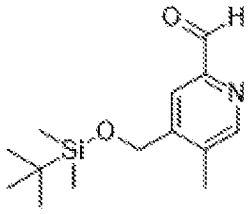
Стадия B: 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамид. Раствор 6-бром-2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (48 г) и THF (100 мл) по каплям добавляли в смесь 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (20,0 г, 152 ммоль), K_2CO_3 (65,0 г, 470 ммоль), THF (100 мл) и H_2O (50 мл), охлажденную до 0 °C. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид. t-BuOK (5,5 г, 49 ммоль) частями добавляли в раствор 6-бром-2-хлор-N-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (10 г) и DMSO (40 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили H_2O (50 мл) и доводили pH раствора до pH=6 с помощью 1 H HCl (20 мл). Суспензию выделяли посредством фильтрации, фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (20 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением продукта (7,0 г), который объединяли с другой партией указанного в заголовке соединения (14 г) с получением 21 г указанного в заголовке соединения. После этого продукт (21 г) растирали с этилацетатом (30 мл), а суспензию выделяли путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 50 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, полученное m/z - 349,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54-8,47 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,49 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,68-1,53 (м, 4H).

Стадия D: 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Гидрид натрия в минеральном масле (5,20 г, чистота 60%, 130 ммоль) частями добавляли в раствор 2-морфолиноэтанола (14,0 г, 107 ммоль) и толуола (150 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем обрабатывали 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксидом (18 г, 52 ммоль), S-tol-BINAP (1,4 г, 2,1 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (930 мг, 1,02 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов перед гашением уксусной кислотой (8 мл). Суспензию фильтровали через слой диатомита и промывали этот слой этилацетатом (500 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 38%). Смесь объединяли с другой партией указанного в заголовке соединения, растирали с петролейным эфиром/этилацетатом, 10:1 (50 мл) и выделяли суспензию путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (50 мл) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,2 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{25}N_3O_6S$ 399,5, полученное m/z - 400,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22-8,14 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,42-4,30 (м, 2H), 3,83-3,71 (м, 2H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 4H), 3,46-3,40 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 4H), 1,65-1,51 (м, 4H).

Промежуточное соединение 147: 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид.



Стадия A: 4-йод-5-метилпиридин-2(1H)-он. Концентрированную HCl (12 M, 400 мл, 4,80 моль) добавляли в смесь 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина (200 г, 844 ммоль), 1,4-диоксана (400 мл) и H_2O (400 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и вливали в H_2O (1200 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 16 часов и затем выделяли путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали водой (100 мл x 3) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (116 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C_6H_6INO, 234,95; полученное m/z - 235,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (уш. с., 1H), 7,26 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,04 (с, 3H).

Стадия B: метил 5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилат. 4-йод-5 метилпиридин-2(1H)-он (60,0 г, 255 ммоль) и K_2CO_3 (70,57 г, 510,6 ммоль) добавляли в 2 л круглодонную колбу объемом и обрабатывали полученную смесь MeOH (1000 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(OAc)_2$ (6,88 г, 30,6

ммоль) и dcpp•BF_4 (31,26 г, 51,06 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 48 часов в атмосфере CO (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)), затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь объединяли с другой партией метил 5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата и затем фильтровали и промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную в результате смесь вливали в H_2O (1500 мл) и доводили pH смеси до pH=5 с помощью концентрированной HCl. Затем смесь фильтровали и экстрагировали этилацетатом (1 л x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_9NO_3$, 167,06; полученное m/z - 167,8 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил-2-хлор-5-метилизоникотинат. метил 5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилат (68 г) добавляли в 1 л круглодонную колбу, содержащую $POCl_3$ (600 г, 3,91 моль). Полученную в результате смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Смесь вливали в H_2O (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (38 г, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_8ClNO_2$, 185,02; полученное m/z - 186,0 $[M+H]^+$.

Стадия D: (2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)метанол. $NaBH_4$ (11,4 г, 301 ммоль) добавляли в раствор метил 2-хлор-5-метилизоникотината (28,0 г, 151 ммоль), NaOMe (407 мг, 7,53 ммоль) и MeOH (400 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем медленно гасили H_2O (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C_7H_8ClNO, 157,03; полученное m/z - 157,8 $[M+H]^+$.

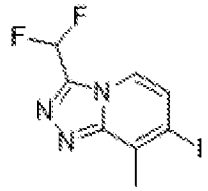
Стадия E: 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-хлор-5-метилпиридин. TBSCl (26,1 г, 173 ммоль) добавляли в раствор (2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)метанола (21,0 г, 133 ммоль), 1H-имидазола (27,2 г, 400 ммоль) и дихлорметана (500 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 г, выход 97%). МС (ИЭР):

масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 271,1; полученное m/z - 272,1 $[M+H]^+$.

Стадия F: 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метил-2-винилпиридин. 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-хлор-5-метилпиридин (35,0 г, 129 ммоль) добавляли в смесь трифтор(винил)бората калия (34,4 г, 257 ммоль), K_3PO_4 (82,0 г, 386 ммоль), 1,4-диоксана (400 мл) и H_2O (100 мл). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(dppf)Cl_2$ (4,71 г, 6,44 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут и затем нагревали при 90°C в течение 13 часов в атмосфере N_2. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (200 мл). Фильтрат вливали в воду (500 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (500 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали в двух партиях посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (партия 1: 22 г, выход 65%; партия 2: 10г, выход 27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 263,17; полученное m/z - 264,3 $[M+H]^+$.

Стадия G: 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид. $K_2OsO_4 \cdot H_2O$ (559 мг, 1,52 ммоль) добавляли в раствор 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метил-2-винилпиридина (10,0 г, 38,0 ммоль), 1,4-диоксана (200 мл) и H_2O (200 мл). Полученную смесь обрабатывали $NaIO_4$ (26,0 г, 122 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем смесь фильтровали через слой диатомита, такой как Celite® и промывали этот слой этилацетатом (100 мл). Фильтрат гасили H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал объединяли с другой партией того же соединения и очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{23}NO_2Si$, 265,15; полученное m/z - 266,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,94 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Промежуточное соединение 148: 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.

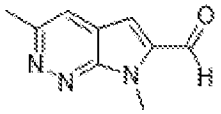


Стадия A: 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридин. К 2-фтор-4-йод-3-метилпиридину (23,4 г, 98,7 ммоль) добавляли гидрат гидразина (47 мл, 630 ммоль). Полученную в

результате смесь нагревали при 60°C в течение 24 часов, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли 3 Н раствор NaOH (60 мл) и воду (60 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Полученный в результате осадок выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20,4 г, выход 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_8IN_3$, 249,0; полученное m/z - 250,0 $[M+H]^+$.

Стадия В: 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин. 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (18,9 мл, 162 ммоль) по каплям добавляли к 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридину (26,9 г, 108 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 90°C в течение 20 часов, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. pH реакционной смеси доводили до pH=8 водным насыщенным Na_2CO_3. Полученную двухфазную смесь разделили, а органический слой промывали водой и солевым раствором. Затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали с гексанами и этилацетатом, а твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (29,6 г, выход 88,7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6F_2IN_3$, 308,96; полученное m/z - 310,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,95 (м, 1Н), 7,35-7,30 (м, 1Н), 7,39-7,10 (м, 1Н), 2,86-2,81 (м, 3Н).

Промежуточное соединение 149: 3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-6-карбальдегид.



Стадия А: N,6-диметилпиридазин-3-амин. В 5000 мл реактор высокого давления помещали 3-хлор-6-метилпиридазин (200 г, 1,56 моль) и CH_3NH_2/MeOH (3000 мл, 30 масс.%). Полученный в результате раствор нагревали при 110°C в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали 1000 мл петролейного эфира и сушили в печи при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 4-бром-N,6-диметилпиридазин-3-амин. В 5000 мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N,6-диметилпиридазин-3-амин (210 г, 1,71 моль), уксусную кислоту (2100 мл), ацетат натрия (140 г, 1,71 моль) и бром (809 г, 5,06 моль). Полученный в результате раствор нагревали при 65°C в течение ночи. После этого реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Затем реакционную смесь гасили добавлением 2000 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. pH раствора доводили до pH=9, используя дополнительное количество водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, после чего раствор экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций

органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (дихлорметан/метанол, 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (64 г, выход 19% за две стадии).

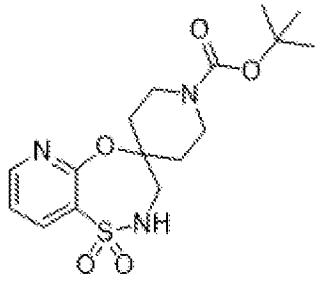
Стадия C: 4-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-N,6-диметилпиридазин-3-амин. В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 4-бром-N,6-диметилпиридазин-3-амин (10 г, 49,49 ммоль), N, N-диметилформамид (100 мл), TEA (25,12 г, 248,25 ммоль) и 3,3-диэтоксипроп-1-ин (7,64 г, 59,61 ммоль). Раствор барботировали N_2 в течение 5 мин. Затем добавляли бис(трифенилфосфан) дихлорпалладия (1,74 г, 2,48 ммоль) и йодид меди (940 мг, 4,94 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали при 50°C в течение 2 часов. После этого реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили 400 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (этилацетат/петролейный эфир, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (9,9 г, выход 80%).

Стадия D: 6-(диэтоксиметил)-3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин. В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-N,6-диметилпиридазин-3-амин (10 г, 40,11 ммоль) и NMP (100 мл), затем раствор охлаждали до 0 °C. Затем добавляли KO^tBu (1,8 г, 16,04 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 200 мл воды/льда и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной основной ВЭЖХ (CombiFlash-1, силикагель C18, подвижная фаза: ACN/H_2O (5 ммоль/л NH_4HCO_3) = 30/70 с повышением до ACN/H_2O (5 ммоль/л NH_4HCO_3) = 40/70) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, выход 60%).

Стадия E: 3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-карбальдегид. В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6-(диэтоксиметил)-3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин (10 г, 40,11 ммоль) и 1,4-диоксан (100 мл), охлажденный до 0 °C. Добавляли 6 H хлорид водорода (100 мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 часов. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и доводили pH водного слоя до pH=9, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Полученный в результате водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). В результате этого экстрагирования получали

несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, выход 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_9N_3O$, 175,07; полученное m/z - 176,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,11 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Промежуточное соединение 150: *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид.

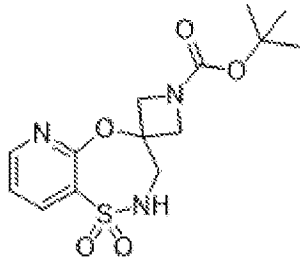


Стадия A: *трет*-бутил-4-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (6,0 г, 28 ммоль) по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (6,52 г, 28,3 ммоль), K_2CO_3 (9,78 г, 70,8 ммоль), THF (100 мл) и H_2O (20 мл), охлажденную до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов, затем вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью петролейный эфир/этилацетат (10:1, 50 мл), а твердое вещество выделяли посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 5 мл x 2) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г, выход 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{24}ClN_3O_5S$, 405,11; полученное m/z - 305,9 $[M\text{-Boc}+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 3,61 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,99 (уш. с, 2H), 2,88 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,41 (уш. с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,36-1,29 (м, 3H).

Стадия B: *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. t-BuOK (4,7 г, 42 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 4-((2-хлорпиридин-3-сульфонамидо)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (6,8 г, 17 ммоль) и DMSO (70 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении при 110 °C. Остаток разводили водой (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (60 мл x 4). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

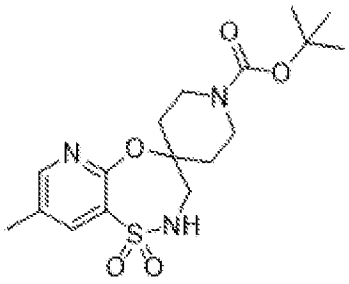
досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 2:3) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}N_3O_5S$, 369,14; полученное m/z - 370,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53-8,46 (м, 1H), 8,45-8,38 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,33-3,14 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Промежуточное соединение 151: *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид.



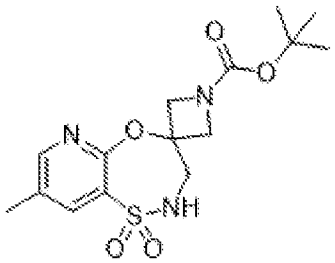
Указанное в заголовке соединение (6.3 г, выход 55%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 150, при этом использовали *трет*-бутил 3-(аминометил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{20}ClN_3O_5S$, 341,10; полученное m/z - 286,1 $[M-t\text{-}Bu+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,51 (м, 1H), 8,36-8,26 (м, 1H), 8,24-8,16 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,71-3,59 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Промежуточное соединение 152: *трет*-бутил 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид.



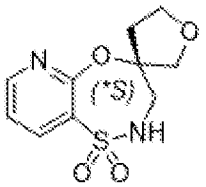
Указанное в заголовке соединение (8,3 г, выход 67%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 150, при этом использовали 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, 383,15; полученное m/z - 384,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,32 (м, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 3,73-3,54 (м, 2H), 3,51-3,41 (м, 2H), 3,32-3,16 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение 153: *трет*-бутил 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (3,8 г, выход 62%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 150, при этом использовали 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида, и *трет*-бутил 3-(аминометил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}N_3O_5S$, 355,12; полученное m/z - 300,1 $[M\text{-}t\text{-}Bu+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,84 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Промежуточное соединение 154: (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 3-гидрокситетрагидрофуран-3-карбонитрил. BF_3•Et_2O (105 г, 738 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор дигидрофуран-3(2H)-она (60,5 г, 703 ммоль) и TMSCN (73,2 г, 738 ммоль) в THF (1,2 л), поддерживая температуру ниже 20 °C. Через 16 часов добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до достижения pH 7. Смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали остаток этилацетатом. В результате получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (45 г, 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,09-3,91 (м, 4H), 2,52-2,42 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H).

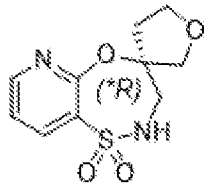
Стадия B: 3-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ол. Раствор 3-гидрокситетрагидрофуран-3-карбонитрила (20,5 г, 181 ммоль) в THF (80 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор LAH (7,57 г, 199 ммоль) в THF (200 мл) при 0 °C. Через 3 часа по каплям последовательно добавляли воду (7,6 мл), 15% водный раствор гидроксида натрия (7,6 мл) и после этого - воду (7,6 мл). Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (15 г). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия C: 2-хлор-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)пиридин-3-

сульфонамид. 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (25,9 г, 122 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ола (15 г, 128 ммоль) и карбоната калия (42,1 г, 305 ммоль) в смеси THF (300 мл) и воды (75 мл) при 0 °C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 16 часов добавляли воду (150 мл), смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали концентрат этилацетатом. В результате получали ряд органических фракций, которые объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (16,7 г, 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{13}ClN_2O_4S$, 292,0; полученное m/z - 293,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,95 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,69 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,62 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,18-3,07 (м, 2H), 2,88 (с, 1H), 1,99-1,92 (м, 2H).

Стадия D: (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Смесь 2-хлор-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (3 г, 10 ммоль) и *трет*-бутоксида калия (3,45 г, 30,7 ммоль) в DMF (60 мл) нагревали до 80 °C. Через 1 час смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли 4 М раствор HCl в метаноле до достижения pH 7. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси энантиомеров 2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (4 г). Полученный раствор объединяли с дополнительной партией энантиомеров 2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (2,9 г). Изомеры разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OJ 10 мкм 250×50 мм, подвижная фаза: 60% CO2 и 40% метанола с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (2,8 г) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; полученное m/z - 256,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,51 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,77-3,58 (м, 4H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H).

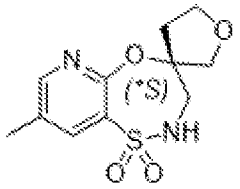
Промежуточное соединение 155: (*R)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Второй элюируемый изомер (2,8 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 154, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; полученное m/z - 256,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,17 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H),

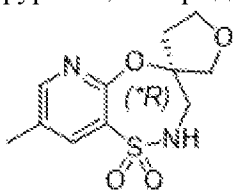
4,00-3,92 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,74-3,56 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H).

Промежуточное соединение 156: (*S)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



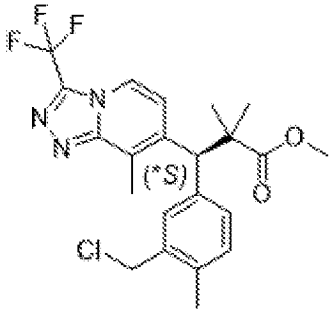
Указанное в заголовке соединение (2,6 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 154, используя 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; полученное m/z - 270,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,74-3,56 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H).

Промежуточное соединение 157: (*R)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Второй элюируемый изомер (2,8 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 156, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; полученное m/z - 270,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,73-3,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H).

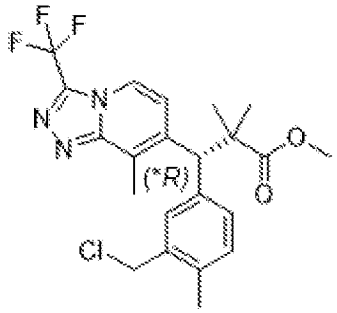
Промежуточное соединение 160: метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Тионилхлорид (1,5 мл, 21 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 141, 400 мг, 0,919 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Через 16 часов смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (420 мг). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400

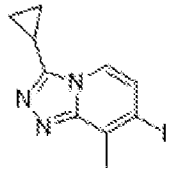
МГц, DMSO-d6) δ 8,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28 – 7,22 (м, 2H), 7,18 – 7,14 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение 161: метил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (420 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 160, используя метил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 145) вместо метил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,19 – 7,15 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

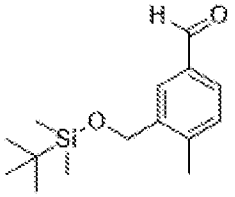
Промежуточное соединение 162: 3-циклопропил-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин.



Циклопропанкарбальдегид (6,9 мл, 92 ммоль) добавляли в суспензию 2-гидразинил-4-йод-3-метилпиридина (промежуточное соединение 52, 20 г, 80 ммоль) в DCM (80 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем охлаждали на ледяной бане. В течение более 2 минут частями добавляли фенил-1,3-иодаденил диацетат (31 г, 96 ммоль), затем реакционную смесь убирали с ледяной бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь при перемешивании в течение ночи превратилась в раствор. Реакционную смесь разводили водой и DCM. Полученную в результате двухфазную смесь разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Смесь DCM и гексанов использовали для осаждения указанного в заголовке соединения (18,4 г, выход 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}IN_3$, 299,0; полученное m/z - 300,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ 8,21-8,17 (м, 1H), 7,27 (д, J=7,1 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,16-0,94 (м, 4H).

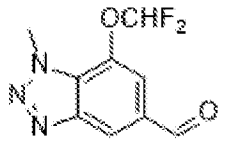
Промежуточное соединение 163: 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегид.



Стадия A: *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-винилбензил)окси)силан. Смесь ((5-бром-2-метилбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (промежуточное соединение 19, 75 г, 238 ммоль), трифтор(винил)бората калия (65 г, 485 ммоль) и фосфата калия (150 г, 707 ммоль) в воде (100 мл) и 1,4-диоксане (500 мл) барботировали аргоном в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl_2 (9 г, 12 ммоль) и барботировали аргоном в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. По истечение этого времени реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали суспензию. Фильтрат разводили водой и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (5-10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (50 г, выход 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 (с, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 5,60 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,64-4,51 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 0,90-0,80 (м, 9H), 0,08--0,03 (м, 6H)

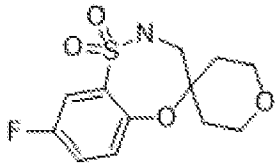
Стадия B: 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегид. Дигидрат диоксидодиоксоосмия калия (9 г, 24 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутилдиметил((2-метил-5-винилбензил)окси)силана (промежуточное соединение 163, стадия A, 110 г, 419 ммоль) в воде (500 мл) и 1,4-диоксане (500 мл). Затем добавляли периодат натрия (270 г, 1262 ммоль) и перемешивали полученную в результате смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (5-10% EtOAc/гексаны), а затем очищали посредством препаративной основной ВЭЖХ (SANPONT C18, ацетонитрил - вода, 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (82,7 г, выход 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,85 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,03--0,10 (м, 6H).

Промежуточное соединение 164: 7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид



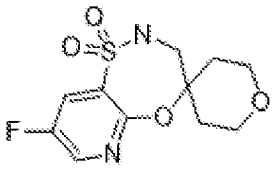
Et_3N (2,8 г, 28 ммоль) и триэтилсилан (4,9 г, 42 ммоль) добавляли к 5-бром-7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу (3,8 г, 14 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропану (620 мг, 1,50 ммоль) и DMF (60 мл). Полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $Pd(OAc)_2$ (307 мг, 1,37 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (440 мг, 0,601 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании при 80°C в атмосфере CO (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием в воду (60 мл) и экстрагированием дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, который очищали посредством FCC (элюент: петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, 44%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) масса, рассчитанная для $C_9H_7F_2N_3O_2$ 227,05, полученное m/z - 228,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,16-10,03 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,80-7,33 (м, 2H), 4,44 (с, 3H)

Промежуточное соединение 165: 8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксид



8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксид (1,4 г, выход 50%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 36, при этом использовали 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{14}FNO_4S$, 287,06; полученное m/z - 288,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,54-7,45 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 1H), 4,67-4,49 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,59-3,45 (с, 2H), 1,77-1,62 (м, 4H).

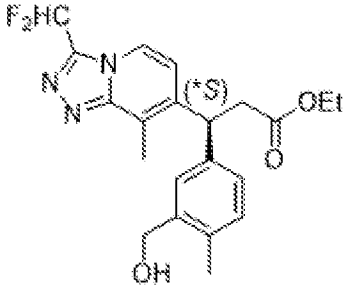
Промежуточное соединение 166: 8'-фтор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид



8'-фтор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]

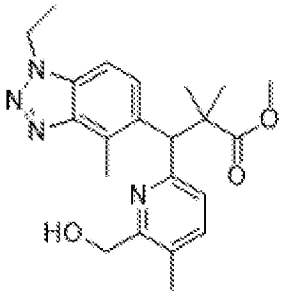
1',1'-диоксид (350 мг, выход 24,4%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 36, при этом использовали 2-хлор-5-фторпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}FN_2O_4S$, 288,06; полученное m/z - 289,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (т, J=3,1 Гц, 1H), 8,34-8,15 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,79-3,64 (м, 3H), 3,08-2,95 (м, 2H), 1,74-1,59 (м, 2H), 1,59-1,39 (м, 2H).

Промежуточное соединение 167: Этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат.



Смесь изомеров этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (2,42 г) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 403,4; полученное m/z - 404,2 $[M+H]^+$. Второй элюируемый изомер был обозначен (*R), однако это промежуточное соединение больше не использовали.

Промежуточное соединение 168: метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид. Тетроксид осмия (0,40 мл, 1,56 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (E)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (промежуточное соединение 17, 1,0 г, 3,86 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (25 мл) при комнатной температуре. После этого немедленно добавляли периодат натрия (2,61 г, 12,2 ммоль). Через полтора часа добавляли этилацетат и воду до растворения всех твердых веществ. Слои разделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 68%) в

виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}N_3O$, 189,1; полученное m/z - 190,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 10,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 4,72 (к, J=7,4 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,66 (т, J=7,4 Гц, 3H).

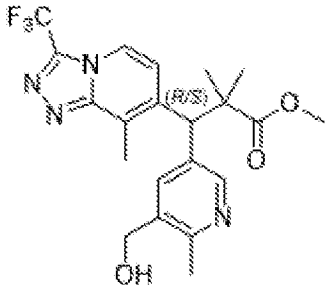
Стадия B: (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. н-бутиллитий (2,0 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридина (промежуточное соединение 120, 1,25 г, 3,96 ммоль) в THF (14 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 минут с получением литированной реакционной смеси. Раствор 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (750 мг, 3,96 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли в литиатную реакционную смесь. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 5 минут. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; полученное m/z - 427,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,79 (д, J=0,9 Гц, 2H), 4,53 (к, J=7,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (д, J=1,1 Гц, 6H).

Стадия C: метил 3-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Трихлорацетонитрил (0,49 мл, 4,88 ммоль) и DBU (0,04 мл, 0,28 ммоль) добавляли в раствор (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (800 мг, 1,88 ммоль) в ACN (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (0,76 мл, 3,75 ммоль), а затем - трифторметансульфонамид (263 мг, 0,94 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-50% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки (600 мг, 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; полученное m/z - 511,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид

тетрабутиламмония (1 М в THF, 2,35 мл, 2,35 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (600 мг, 1,18 ммоль) и 3 капель DMF в THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; полученное m/z - 397,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 169: метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3- (трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. н-бутиллитий (2,0 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) по каплям добавляли в раствор 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (промежуточное соединение 46, 4,0 г, 12,6 ммоль) в THF (47 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 минут с получением литированной реакционной смеси. Раствор 3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегида (промежуточное соединение 28, 2,6 г, 10,3 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли в литиатную реакционную смесь. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 5 минут. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; полученное m/z - 467,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,12-7,98 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 0,76 (с, 9H), 0,82-0,70 (м, 6H).

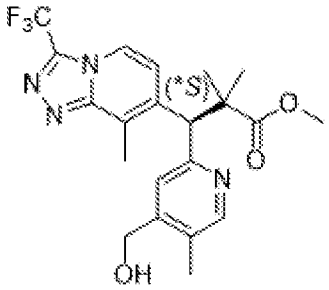
Стадия B: 7-((5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-

ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Тионилхлорид (3,03 мл, 41,8 ммоль) добавляли в раствор (4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (15 г, 32 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил пиридина (14 мл, 64 ммоль) в DCM (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем дважды экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (11,6 г, 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; полученное m/z - 485,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (23,7 мл, 117 ммоль) добавляли в раствор 7-((5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (11,6 г, 23,9 ммоль) в DCM (119 мл). Добавляли бромид индия (III) (2,6 г, 7,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, выход 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; полученное m/z - 551,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 27 мл, 27 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (5,0 г, 9,1 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем дважды экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали, очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) и дополнительно очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ (0,05% TFA в воде, 0,05% TFA в ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,37 (д, J=19,6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 170: метил (*S)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия А: (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанол. *н*-бутиллитий (2,0 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-бром-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридина (промежуточное соединение 47, 2,0 г, 6,3 ммоль) в THF (14 мл) при -78°С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 2 минут. Раствор 3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-карбальдегида (промежуточное соединение 28, 1,2 г, 5,1 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли в литиатную реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; полученное m/z - 467,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (т, J=0,8 Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,65 (дд, J=15,6, 1,1 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=15,6, 1,0 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06 (с, 1H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,78 (с, 9H), 0,84-0,72 (м, 1H), 0,05 (с, 3H).

Стадия В: 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин. Тионилхлорид (0,3 мл, 4,2 ммоль) добавляли в раствор (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанола (1,5 г, 3,2 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (1,4 мл, 6,4 ммоль) в DCM (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

$C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; полученное m/z - 485,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,58 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 1H), 2,71 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,86-0,74 (м, 1H), 0,05 (с, 3H).

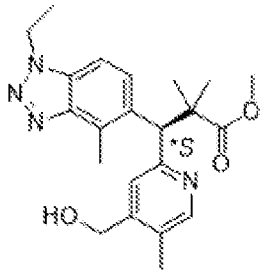
Стадия C: метил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (6,1 мл, 30 ммоль) добавляли в раствор 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (3,0 г, 6,2 ммоль) в DCM (31 мл). Добавляли бромид индия (III) (0,67 г, 1,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; полученное m/z - 551,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,60-4,49 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 1H), 0,74 (с, 9H), 0,76-0,70 (м, 1H), 0,14-0,07 (м, 6H).

Стадия D: метил-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 1,4 мл, 1,4 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (0,5 г, 0,9 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 71%). Эту рацемическую смесь использовали при получении примера 587 и обозначили как промежуточное соединение 170 - рацемическое. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 3,60 (с, 4H), 2,86-2,82 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия E: Смесь (R/S)-метил-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (1,5 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: ADH 2*25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер, обозначенный (*R), не выделяли. Первый элюируемый изомер (573 мг) был обозначен

(*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 3,60 (с, 4H), 2,86-2,82 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Промежуточное соединение 171: метил (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. *н*-бутиллитий (1,6 М, 5,0 мл, 7,9 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-бром-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридина (промежуточное соединение 47, 1,7 г, 5,3 ммоль) в THF (11 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 минут. В литиатную реакционную смесь по каплям добавляли раствор 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (промежуточное соединение 22, 1,0 г, 5,3 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; полученное m/z - 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,81-4,60 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,68 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

Стадия B: метил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат.

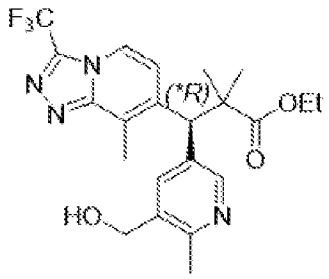
Трихлорацетонитрил (0,7 мл, 7,3 ммоль) и DBU (63 мл, 0,4 ммоль) добавляли в раствор (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (1,2 г, 2,8 ммоль) в ACN (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,1 мл, 5,6 ммоль), после него - трифторметансульфонамид (0,4 г, 1,4 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в

течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде содержащей примеси смеси, которую использовали далее без дополнительной очистки (1,3 г, 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; полученное m/z - 511,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,69 (кд, J=7,2, 2,1 Гц, 2H), 4,67-4,51 (м, 2H), 4,16 (к, J=7,1 Гц, 0H), 3,65 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,64 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,27 (с, 6H), 0,73 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), -0,06 (с, 3H).

Стадия C: метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 5,1 мл, 5,1 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,3 г, 2,5 ммоль) в THF (28 мл) и 3 капель DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; полученное m/z - 397,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,48 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).

Стадия D: Смесь (R/S)-метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (590 мг) очищали и разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: OD-H 2*25 см, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% iPrOH, 0,1% DEA, неподвижная фаза IG 2*25 см, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH, 0,1% DEA) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (269 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; полученное m/z - 397,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,57-4,43 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,32 (д, J=3,9 Гц, 3H), 1,13 (д, J=5,7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 172: этил (*R)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: этил (E)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. 7-бром-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (промежуточное соединение 24, 7,0 г, 25 ммоль), (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (7,35 г, 32,5 ммоль) и Na_2CO_3 (7,95 г, 75,0 ммоль) добавляли в 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, а затем добавляли 1,4-диоксан (75 мл) и воду (15 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,83 г, 2,50 ммоль). Смесь барботировали азотом еще в течение 5 минут и затем перемешивали при 90 °C. Через 16 часов смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл) и многократно экстрагировали смесь этилацетатом, получив множество органических фракций. Фракции объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир: этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 76%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{12}F_3N_3O_2$, 299,1; полученное m/z - 299,9 $[M+H]^+$.

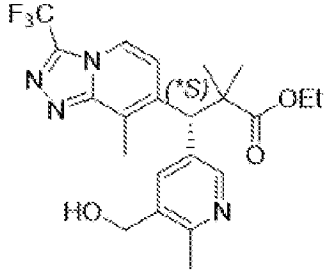
Стадия B: этил (E)-3-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. (E)-этил 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат (6,8 г, 23 ммоль), 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин (промежуточное соединение 46, 9,34 г, 29,5 ммоль), DIPEA (8,81 г, 68,2 ммоль) и 1,4-диоксан (80 мл) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут, а затем добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (1,16 г, 2,27 ммоль). Смесь перемешивали при 125 °C. Через 16 ч смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали этилацетатом (80 мл). Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир: этилацетат, от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 49%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_3N_4O_3Si$, 534,2; полученное m/z - 535,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил-3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Никель Ренея (5,0 г, в воде) добавляли в раствор этил (E)-3-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (6,0 г, 11 ммоль) в EtOH (60 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм)). Через 16 часов смесь фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (60 мл). Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_3N_4O_3Si$, 536,2; полученное m/z - 537,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: этил (*S)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. TFA (6 мл) и этил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (5,2 г) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли водный $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом, получив в результате ряд органический фракций. Фракции объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (4,6 г) в виде масла. Этот материал объединяли со второй партией (2 г), полученной аналогичным описанному выше образом. Этот материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 250 мм x 50 мм (10 мкм, элюент: от 10 до 45% (об./об.) CH_3CN в воде с добавлением 0,05% об./об. аммиака). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 51%) в виде клейкого масла. Эту рацемическую смесь дополнительно очищали посредством хиральной СФХ (колонка AD, 250 мм x 50 мм, 10 мкм, EtOH - CO_2 с содержанием 0,1% 25% водн. NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (1,62 г) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; полученное m/z - 423,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,28 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H).

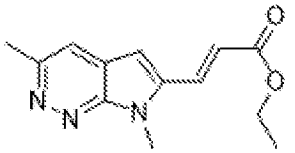
Промежуточное соединение 173: этил (*S)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Второй элюируемый изомер (1,72 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 172, был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

$C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; полученное m/z - 423,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,88 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,27 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 174: этил (E)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)акрилат.



Стадия A: N,6-диметилпиридазин-3-амин. В 5 л реактор высокого давления поместили 3-хлор-6-метилпиридазин (75 г, 580 ммоль) и 30% раствор метиламина в метаноле (1,5 л). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Смесь охлаждали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10:1 дихлорметан:метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (55 г, 77%).

Стадия B: 4-бром-N,6-диметилпиридазин-3-амин. В 1 л круглодонную колбу помещали N,6-диметилпиридазин-3-амин (36 г, 290 ммоль) и уксусную кислоту (400 мл). После этого по каплям добавляли бром (141 г, 880 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 65 °C. Раствор охлаждали и затем разводили дихлорметаном (1.5 л). pH раствора доводили до 8-9 путем добавления водного раствора аммиака (~ 800 мл). Полученную в результате смесь последовательно промывали водным раствором Na_2SO_3 (600 мл) и водой (600 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,9 г, 13%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия C: 4-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-N,6-диметилпиридазин-3-амин. 250 мл круглодонную колбу продували азотом, а затем наполняли 4-бром-N,6-диметилпиридазин-3-амином (7,9 г, 39 ммоль), 3,3-диэтоксипроп-1-ином (6,0 г, 47 ммоль), CuI (740 мг, 3,9 ммоль), триэтиламином (5,9 г, 58 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5,5 г, 7,8 ммоль) и THF (80 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 65 °C. Смесь охлаждали и удаляли твердые вещества путем фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,7 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

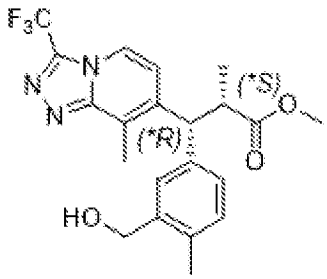
Стадия D: 6-(диэтоксиметил)-3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин. 500 мл круглодонную колбу наполняли 4-(3,3-диэтоксипроп-1-ин-1-ил)-N,6-диметилпиридазин-3-амином (7,7 г, 31 ммоль) и раствором TBAF в тетрагидрофуране (1 M, 230 мл).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 65 °C. Смесь охлаждали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили этилацетатом (200 мл), а затем промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 49%) в виде коричневого масла.

Стадия E: 3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-карбальдегид. 250 мл 3-горлую круглодонную колбу наполняли раствором 6-(диэтоксиметил)-3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазина (3,8 г, 15 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл). После этого по каплям добавляли хлорид водорода (40 мл, 6 H) при 0 °C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли воду (100 мл). Слои разделяли, а водный слой промывали этилацетатом. pH водного слоя доводили до 8-9 добавлением водного раствора бикарбоната натрия. Основной раствор экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали несколько органических слоев, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г), которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия F: этил (E)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)акрилат. 250 мл 3-горлую круглодонную колбу наполняли NaH (60% дисперсия в масле, 0,6 г) и THF (10 мл) при температуре 0 °C. По каплям добавляли раствор этил(диэтоксифосфорил)ацетата (3,4 г, 15 ммоль) в THF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. По каплям добавляли раствор 3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-карбальдегида (2,2 г, 13 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 5% водного раствора NH_4Cl (200 мл) при 0 °C. После нагревания до КТ смесь экстрагировали этилацетатом с получением нескольких органических слоев, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{15}N_3O_2$, 245,1; полученное m/z - 246,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (д, J =16,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,67 (д, J =15,9 Гц, 1H), 4,36–4,28 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 175: метил (2*S,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: этил (*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат. TBDPSCl (3,33 мл, 12,8 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из этил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 27, 3,6 г, 8,5 ммоль), 1H-имидазола (1,75 г, 25,7 ммоль) и дихлорметана (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, в результате чего получали суспензию. Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, от 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Моногидрат гидроксида лития (378 мг, 9,01 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из этил (*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноата (3,3 г, 5,0 ммоль), EtOH (12 мл) и H_2O (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. pH доводили до 5 добавлением 1 M водного раствора HCl, а затем разводили H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали несколько органических слоев, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{36}F_3N_3O_3Si$, 631,3; полученное m/z - 632,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (R)-4-бензил-3-((*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он. CDI (385 мг, 2,37 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из (*R)-3-(3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (1,0 г, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Тетрагидрофуран оставляли для испарения с потоком азота, а остаток разводили ацетонитрилом (10 мл). В смесь добавляли (R)-4-бензилоксазолидин-2-он (309 мг, 1,74 ммоль) и DBU (47 мкл, 0,31 ммоль). Через 16 часов смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии

(петролейный эфир: этилацетат, от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{45}H_{45}F_3N_4O_4Si$, 790,3; полученное m/z - 791,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: (4R)-4-бензил-3-((3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он. KHMDS (759 мкл, 1 М в THF, 0,759 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из (R)-4-бензил-3-((*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноил)оксазолидин-2-она (500 мг, 0,632 ммоль) и тетрагидрофурана (5 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали -78°С в течение 1,5 часа перед добавлением йодметана (449 мг, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали -78°С в течение 4 часов перед гашением насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл) при -78 °С. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, после чего добавляли воду (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом с получением нескольких органических слоев, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (420 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{46}H_{47}F_3N_4O_4Si$, 804,3; полученное m/z - 805,3 $[M+H]^+$.

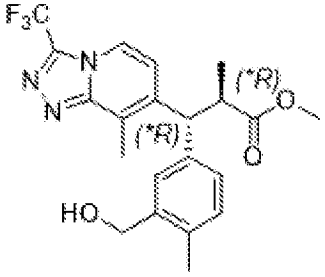
Стадия E: (3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Пероксид водорода (275 мг, 2,43 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (969 мкл, 1 М в воде, 0,969 ммоль) добавляли при 0°С в раствор (4R)-4-бензил-3-((3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноил)оксазолидин-2-она (390 мг, 0,484 ммоль) в THF (8 мл) и H_2O (1,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов перед гашением насыщенный водным раствором Na_2SO_3 (0,6 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разводили водой (20 мл). pH доводили до 5 добавлением 1 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом, в результате чего получали несколько органических слоев, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (330 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 645,3; полученное m/z - 646,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: метил (3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. (диазометил)триметилсилан (0,50 мл, 2 М в гексане, 1,0 ммоль) по каплям добавляли в раствор (3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-

метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (320 мг, 0,496 ммоль) в дихлорметане (8 мл) и метаноле (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов, после чего добавляли TFA (0,1 мл). Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, после чего добавляли дихлорметан (80 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, от 10:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; полученное m/z - 660,2 $[M+H]^+$.

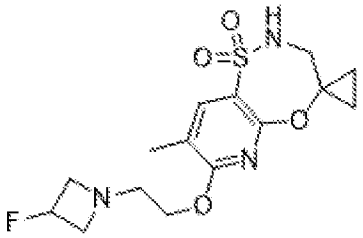
Стадия G: метил (2*S,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат. TBAF (0,29 мл, 1 М в THF, 0,29 ммоль) добавляли в раствор метил (3*R)-3-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (160 мг, 0,242 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. Через 6 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, после чего добавляли этилацетат (90 мл). Полученную в результате смесь промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир-этилацетат, от 10:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров (102 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,1 $[M+H]^+$. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 5 мкм изократическая подвижная фаза: 25% CO_2, 75% MeOH с 0,1% водным NH_3) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (50,1 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,15 – 7,06 (м, 2H), 6,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,67 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,42 – 3,33 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,15 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 176: метил (2*R,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат.



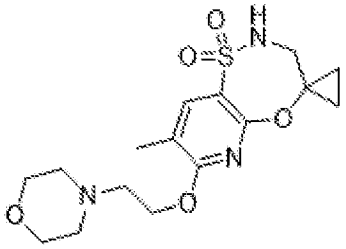
Второй элюируемый изомер (81,1 мг) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 175, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,13 (с, 2Н), 4,69 (д, J=4,4 Гц, 2Н), 4,50 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 3,53 (с, 3Н), 3,46-3,33 (м, 1Н), 2,83 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 1,79-1,73 (м, 1Н), 1,24 (д, J=6,4 Гц, 3Н).

Промежуточное соединение 177: 7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



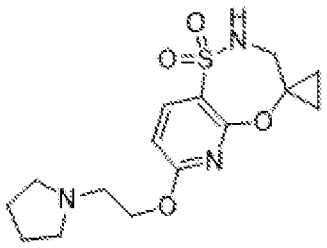
Указанное в заголовке соединение (54 мг, 15%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67) и 2-(3-фторазетидин-1 ил)этан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{20}FN_3O_4S$ 357,1, полученное m/z - 358,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 178: 8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



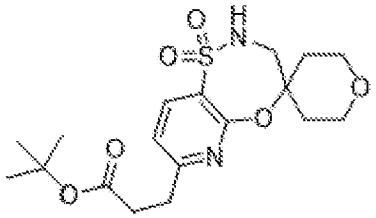
Указанное в заголовке соединение (510 мг, 95%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67) и 2-морфолиноэтан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{23}N_3O_5S$ 369,1, полученное m/z - 370,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 179: 7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (234 мг, 36%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 25, при этом использовали 2-(пиролидин-1-ил)этан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}N_3O_4S$, 339,1, полученное m/z - 340,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 180: трет-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5[оксатиазепин]-7'-ил)пропаноат.

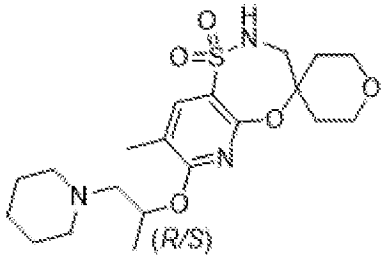


Стадия A: (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат. *трет*-бутил акрилат (477 мг, 3,72 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (32,1 мг, 0,143 ммоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил (85,5 мг, 0,287 ммоль) и Et_3N (580 мг, 5,73 ммоль) добавляли в раствор 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (1,00 г, 2,86 ммоль, промежуточное соединение 124) и DMF (18 мл). Полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем перемешивали при нагревании при 120°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили насыщенным водным раствором NH_4Cl (7 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиент от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (805 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1, полученное m/z - 396,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноат. (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат (805 мг, 2,03 ммоль), MeOH (10 мл) и безводный Pd/C (200 мг, 10 масс.%, 0,189 ммоль) добавляли в 75 мл бутыль для гидрогенизации и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)). Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта,

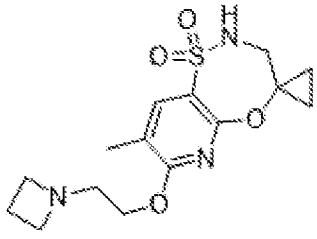
который объединяли с другой партией *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноата и очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиент от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (781 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,2, полученное m/z - 399,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60-8,10 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,81 (т, J=9,8 Гц, 2H), 3,57 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,72-1,46 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

Промежуточное соединение 181: 8'-метил-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (230 мг, 79%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 72, при этом использовали 1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ол вместо 2-(пирролидин-1-ил)этанола на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{31}N_3O_5S$ 425,2, полученное m/z - 426,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 3,89-3,76 (м, 2H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 5H), 2,11 (с, 3H), 1,65-1,55 (м, 4H), 1,50-1,42 (м, 4H), 1,39-1,26 (м, 5H).

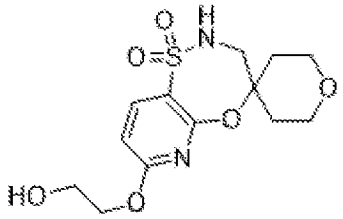
Промежуточное соединение 182: 7'-(2-азетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид



Указанное в заголовке соединение (214 мг, 32%) получили в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 127, при этом использовали 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 131) вместо 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 67) и 2-(азетидин-1ил)этан-1-ол вместо 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339,1, полученное m/z - 340,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 183: 7'-(2-гидроксиэтокси)-2,2',3,3',5,6-

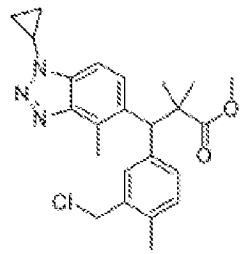
гексагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1’,1’-диоксид.



Стадия A: 7'-(2-(бензилокси)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Гидрид натрия в минеральном масле (860 мг, чистота 60%, 21,5 ммоль) частями добавляли в раствор 2-(бензилокси)этанола (2,6 г, 17 ммоль) в толуоле (30 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем обрабатывали 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксидом (3,0 г, 8,6 ммоль, промежуточное соединение 124), o-tol-BiNAP (230 мг, 0,339 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (160 мг, 0,175 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры и гашением избытка NaH уксусной кислотой (1,3 мл) до pH 6. Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, а полученный в результате остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 58%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_2O_6S$ 420,1, полученное m/z - 443,1 $[M+Na]^+$.

Стадия B: 7’-(2-гидроксиэтокси)-2,2’,3,3’,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1’,1’-диоксид. Сухой Pd/C (300 мг, 10%) добавляли в раствор 7'-(2-(бензилокси)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (2,5 г) и THF (50 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере 344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм) водорода. Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой THF (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением по-прежнему неочищенного продукта (2,0 г), который растирали с 10:1 смесью петролейный эфир/этилацетат (30 мл), и выделяли полученную в результате суспензию путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром (20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{18}N_2O_6S$ 330,1, полученное m/z - 331,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25-8,15 (м, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,27 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 1,68-1,53 (м, 4H).

Промежуточное соединение 184: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. *н*-бутиллитий (2,5 M, 4,8 мл, 12 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 5-бром-1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 29, 3,0 г, 12 ммоль) в THF (50 мл) на бане с сухим льдом/ацетоном в атмосфере азота. 3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилбензальдегид (промежуточное соединение 163, 3,2 г, 12 ммоль) растворяли в THF (7 мл) и по каплям добавляли полученный в результате раствор в литиатную реакционную смесь. Затем реакционную смесь убирали с бани с сухим льдом/ацетоном и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Добавляли солевой раствор и EtOAc и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,46 мг, выход 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; полученное m/z - 438,3 $[M+H]^+$.

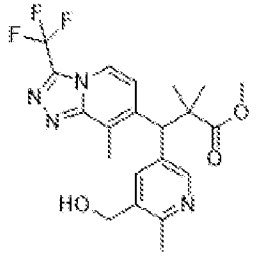
Стадия B: метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Трихлорацетонитрил (2 мл, 20 ммоль) и DBU (0,3 мл, 2 ммоль) добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (4,24 г, 9,69 ммоль) в ACN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 50 минут. Затем в реакционную смесь добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (10 мл, 49 ммоль), после него - трифторметансульфонамид (2,72 г, 9,69 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (4,82 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{43}N_3O_3Si$, 521,3; полученное m/z - 522,3

$[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 18 мл, 18 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (4,82 г, 9,24 ммоль) в THF (92 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (4,84 мг, выход 128%), содержащего примесь TBAF. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; полученное m/z - 408,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27-1,22 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 2H).

Стадия D: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Тионилхлорид (0,7 мл, 9,6 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (1,87 г, 4,59 ммоль) в DCM (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, полученную в результате двухфазную смесь разделяли, а водный слой экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки (1,8 г, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$, 425,2; полученное m/z - 426,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 185: метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Стадия A: (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. *н*-бутиллитий (1,6

M, 7,8 мл, 12,5 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (промежуточное соединение 46, 4,0 г, 13 ммоль) в THF (47 мл) на бане с сухим льдом/ацетоном в атмосфере азота. 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид (промежуточное соединение 28, 2,35 г, 10,3 ммоль) растворяли в THF (47 мл) и по каплям добавляли в литиатную реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 63%). Эту процедуру повторяли пять раз с получением в общей сложности 15 г указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; полученное m/z - 467,2 $[M+H]^+$.

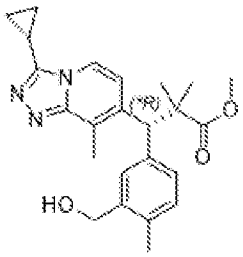
Стадия B: 7-((5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. Тионилхлорид (3 мл, 41 ммоль) добавляли в раствор (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (15 г, 32 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (14 мл, 62 ммоль) в DCM (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (11,6 г, выход 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; полученное m/z - 485,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (24 мл, 118 ммоль) добавляли в раствор 7-((5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (11,6 г, 24 ммоль) в DCM (118 мл). Добавляли бромид индия (III) (2,6 г, 7,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 38%) без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; полученное m/z -

551,3 $[M+H]^+$.

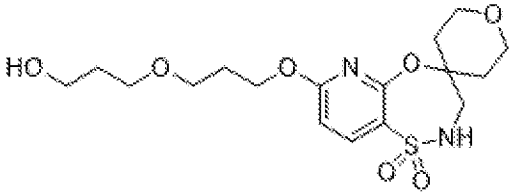
Стадия D: метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 27 мл, 27 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (5 г, 9 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, полученную в результате двухфазную смесь разделяли, а водный слой экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,37 (д, J=19,6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 186: метил (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



Второй элюируемый изомер (1,9 г) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 184, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; полученное m/z - 408,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 187: 7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Стадия A: 3-(бензилокси)пропил 4-метилбензолсульфонат. Объединяли 3-(бензилокси)пропан-1-ол (10,0 г, 60,2 ммоль), *п*-толуолсульфонилхлорид (17,2 г, 90,2 ммоль), триэтиламин (25,0 мл, 179 ммоль) и дихлорметан (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, затем вливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Эти фракции органического растворителя

объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 93%) в виде коричневого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,22 (м, 7H), 4,40 (с, 2H), 4,19-4,14 (м, 2H), 3,50 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 2H).

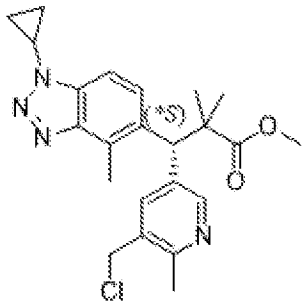
Стадия B: 3-(3-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ол. Гидрид натрия в минеральном масле (6,0 г, чистота 60%, 0,15 ммоль) частями добавляли в раствор (лед/вода), состоящий из пропан-1,3-диола (17,0 г, 223 ммоль) и DMF (40 мл), при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем обрабатывали раствором, состоящим из 3-(бензилокси)пропил 4-метилбензолсульфоната (18,0 г, 56 ммоль) и DMF (40 мл), при 0 °C. Смесь нагревали до 80°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Эти фракции органического растворителя объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (9 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,25 (м, 4H), 4,49 (с, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,54 (т, J=6,4 Гц, 4H), 2,05 (с, 2H), 1,92-1,82 (м, 4H).

Стадия C: 7'-(3-(3-(бензилокси)пропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. Гидрид натрия в минеральном масле (460 мг, чистота 60%, 11,5 ммоль) порциями добавляли в раствор (лед/вода), состоящий из 3-(3-(бензилокси)пропокси)пропан-1-ола (2,0 г, 8,9 ммоль) и толуола (20 мл), при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры, а затем обрабатывали 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксидом (промежуточное соединение 124, 1,5 г, 4,3 ммоль), o-tol-BINAP (130 мг, 0,192 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (80 мг, 0,087 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, затем гасили уксусной кислотой (0,7 мл) (pH смеси доводили до 6). Полученную в результате суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который объединяли с другой партией того же соединения, и после этого очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 10:1 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}N_2O_7S$, 492,19; полученное m/z - 493,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: 7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-

гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. 7'-(3-(3-(бензилокси)пропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (1,0 г, 2 ммоль), безводный Pd/C (200 мг, 10%) и MeOH (20 мл) добавляли в 100 мл бутыль для гидрогенизации. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 12 часов. Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этот слой этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (850 мг, 104%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{26}N_2O_7S$, 402,15; полученное m/z - 403,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 188: метил (*S)-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. n-BuLi (4,1 мл, 10 ммоль) медленно по каплям добавляли в раствор 5-бром-3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (3,0 г, 9,5 ммоль, промежуточное соединение 46) и THF (30 мл) при -65 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при -65°C в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли раствор 1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (2,0 г, 10 ммоль, промежуточное соединение 56, стадия B) в THF (50 мл) при -65 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при -65°C в течение 2 часов, затем вливали в насыщ. NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые промывали солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{34}N_4O_2Si$ 438,3, полученное m/z - 439,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. DBU (0,13 мл, 0,87 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,8 мл, 8,0 ммоль) добавляли в смесь (5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-циклопропил-

4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (1,6 г, 3,6 ммоль) и MeCN (25 мл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем обрабатывали ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсиланом (3,2 г, 18 ммоль) и раствором Tf_2N (1,1 г, 3,9 ммоль) в MeCN (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем обрабатывали другой партией ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (1,5 г, 8,6 ммоль) и раствором, состоящим из Tf_2N (500 мг, 1,78 ммоль) в MeCN (3 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 3 часов, гасили насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10:1 до 1:2) с получением соединения (1,7 г, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{42}N_4O_3Si$ 522,3, полученное m/z - 523,6 $[M+H]^+$.

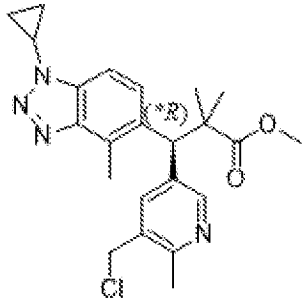
Стадия C: метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (6,5 мл, 1 М в THF, 6,5 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,7 г, 3,3 ммоль) и THF (20 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре перед вливанием в воду (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат, 100%) с получением указанного в заголовке соединения (580 г, 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_4O_3$ 408,22, полученное m/z - 409,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: (*S) метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. Смесь изомеров метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD 10 мкм 150×50 мм, подвижная фаза: (75% CO_2, 25% EtOH (масс./0,1% 25% водного NH_3)) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (9,5 г, 38%) был обозначен *S. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30-8,27 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 3H), 5,23 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,45-4,41 (м, 2H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,24-1,20 (м, 4H).

Стадия E: (*S)-метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,52 мл, 7,2 ммоль) добавляли в раствор (*S) метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-

ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (580 мг, 1,42 ммоль) и дихлорметана (8,0 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта (600 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}ClN_4O_2$ 426,2, полученное m/z - 427,0 $[M+H]^+$.

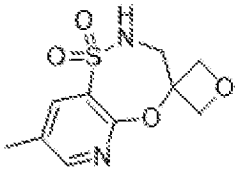
Промежуточное соединение 189: метил (*R)-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (*R) Метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. Смесь метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 188, стадия C) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD 10 мкм 150×50 мм, подвижная фаза: (75% CO_2, 25% EtOH (масс./0,1% 25% водного NH_3)) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (9,5 г, 38%) был обозначен *R. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31-8,28 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 5,24 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,25-1,21 (м, 4H).

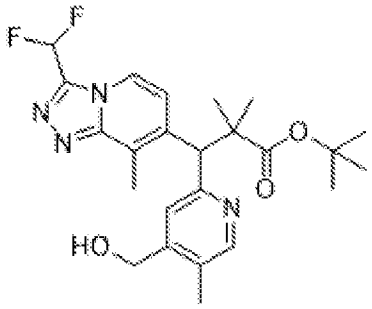
Стадия B: метил (*R)-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Указанное в заголовке соединение (480 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 188, при этом использовали (*R) метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат вместо (*S) метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата на стадии E. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}ClN_4O_2$ 426,2, полученное m/z - 427,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 190: 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид



Указанное в заголовке соединение (23,5 г, 60%) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 59, при этом использовали 2-хлор-5-метилпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{12}N_2O_4S$ 256,1, полученное m/z - 256,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H) 8,31 (уш. с, 1H) 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H) 4,35-4,49 (м, 4H) 3,83 (с, 2H) 2,35 (с, 3H).

Промежуточное соединение 191: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Стадия A: (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. 1,3 M раствор i-PrMgCl•LiCl в THF (30 мл, 39 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 129, стадия F, 10 г, 32 ммоль) в THF (120 мл) при -10 °C. Через 1 час по каплям добавляли раствор 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида (промежуточное соединение 147, 9,5 г, 36 ммоль) в THF (30 мл), а затем оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 16 часов смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и затем экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (7,5 г, 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$, 448,2; полученное m/z - 449,5 $[M+H]^+$.

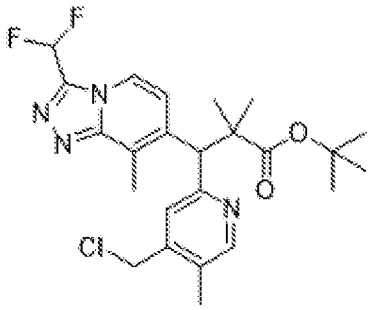
Стадия B: 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. $SOCl_2$ (1,1 мл, 15 ммоль) по каплям добавляли в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую охлажденный ледяной водой раствор (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (6,0 г, 12 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (6,8 мл, 29 ммоль) в дихлорметане (80 мл). Через 40 минут смесь доводили до pH 8 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического

растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (5 г, 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$, 466,2; полученное m/z - 467,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: *трет*-бутил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. Смесь, содержащую $InBr_3$ (1,9 г, 5,4 ммоль), 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (5 г, 11 ммоль) и ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (промежуточное соединение 121, 23,0 г, 106 ммоль) в дихлорметане (80 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 50 часов добавляли дополнительное количество ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (промежуточное соединение 121, 15 г, 69 ммоль) и $InBr_3$ (1 г, 2,8 ммоль). Через 30 часов смесь вливали в воду и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир: этилацетат=от 100:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (900 мг, 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$ 574,3, полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$.

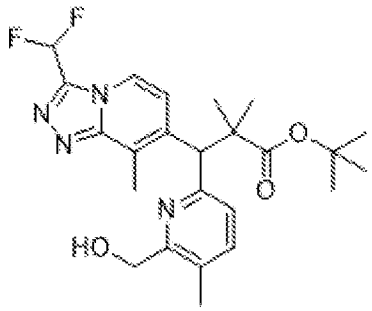
Стадия D: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. 1 М раствор TBAF в THF (2,7 мл, 2,7 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (900 мг, 1,3 ммоль) в THF (15 мл). Через 4 часа смесь вливали в воду и затем экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (450 мг, 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,2, полученное m/z - 461,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 192: *трет*-бутил 3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат.



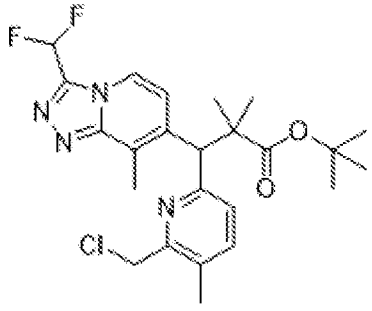
$SOCl_2$ (0,4 мл, 6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 191, 450 мг, 0,98 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Через 1 час смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$ 478,2, полученное m/z - 479,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 193: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Указанное в заголовке соединение (350 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 191, при этом использовали 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид (промежуточное соединение 57) вместо 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, 460,2, полученное m/z - 461,2 $[M+H]^+$.

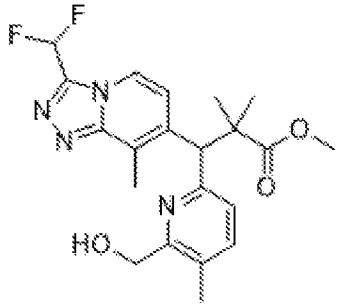
Промежуточное соединение 194: *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Указанное в заголовке соединение (320 мг) получали в условиях, аналогичных

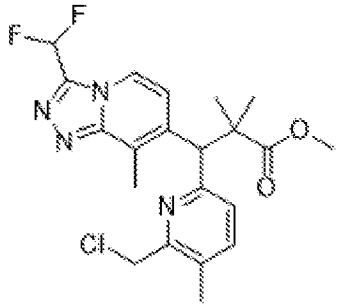
описанным для промежуточного соединения 192, при этом использовали *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 193) вместо *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$ 478,2, полученное m/z - 479,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 195: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Указанное в заголовке соединение (330 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 191, при этом использовали 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил) окси) метил)-5-метилпиколинальдегид (промежуточное соединение 57) вместо 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида на стадии А и ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан вместо ((1-(трет-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана на стадии С. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$ 418,2, полученное m/z - 419,2 $[M+H]^+$.

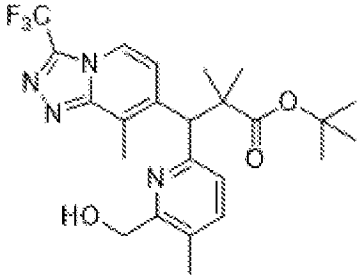
Промежуточное соединение 196: метил-3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат.



Указанное в заголовке соединение (350 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 192, при этом использовали метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 195) вместо *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$ 436,2, полученное m/z - 437,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 197: *трет*-бутил 3-(6-(гидроксиметил)-5-

метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат.

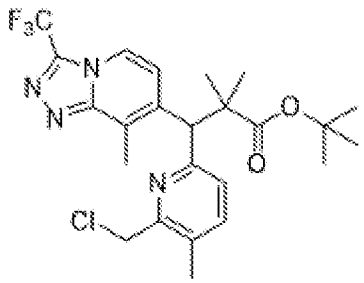


Стадия A: (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанол. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 191: Стадия A, при этом использовали 7-йод-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (промежуточное соединение 53) вместо 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$ 466,2, полученное m/z - 467,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 17: Стадия B, при этом использовали (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанол вместо (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанол, ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (промежуточное соединение 121) вместо ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана и дихлорэтан вместо ацетонитрила в качестве растворителя. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{43}F_3N_4O_3Si$ 592,3, полученное m/z - 593,1 $[M+H]^+$.

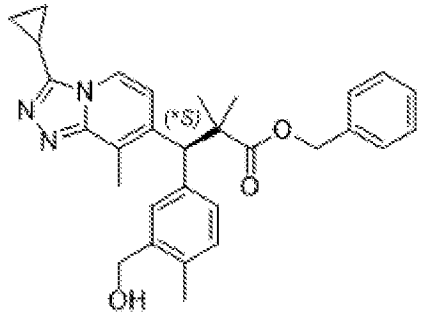
Стадия C: *трет*-бутил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 191: Стадия D, при этом использовали *трет*-бутил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат вместо *трет*-бутил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_3N_4O_3$ 478,2, полученное m/z - 479,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 198: *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (700 мг) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 192, при этом использовали *трет*-бутил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 197) вместо *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}ClF_3N_4O_2$ 496,2, полученное m/z - 497,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 199: бензил (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



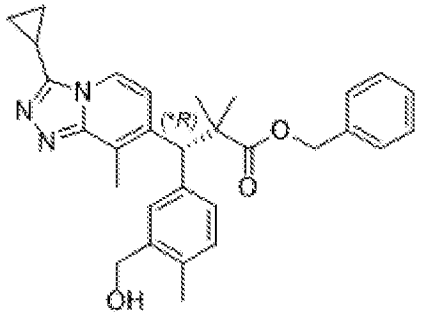
Стадия A: 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (1,6 г, 38 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 55, стадия E, 4,0 г, 7,7 ммоль) и 1,4-диоксана: H_2O (1:1, 60 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH=6, используя 1 H HCl. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 5). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,48; полученное m/z - 394,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (уш. с, 2H), 5,03 (уш. с, 1H), 5,15-4,88 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,53 (с, 2H), 2,32 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,11-0,89 (м, 4H).

Стадия B: бензил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-

(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Бензилбромид (0,16 мл, 1,3 ммоль) добавляли в смесь 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (500 мг, 1,27 ммоль), K_2CO_3 (439 мг, 3,18 ммоль) и MeCN (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали этилацетатом (4 мл x 3). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 53%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}N_3O_3$, 483,60; полученное m/z - 484,7 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,21-7,11 (м, 4Н), 7,08-6,99 (м, 4Н), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 5,07-5,01 (м, 1Н), 4,97-4,90 (м, 1Н), 4,73 (с, 1Н), 4,59 (с, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 1,98-1,91 (м, 1Н), 1,43 (с, 3Н), 1,34 (с, 3Н), 1,27-1,07 (м, 4Н).

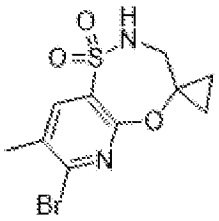
Стадия С: бензил (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. бензил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (2,2 г, 4,5 ммоль) очищали посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK AD, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH с содержанием 0,1% 25% водн. NH_3, с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (980 мг, 45%) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}N_3O_3$-483,60; полученное m/z - 484,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 200: бензил (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат.



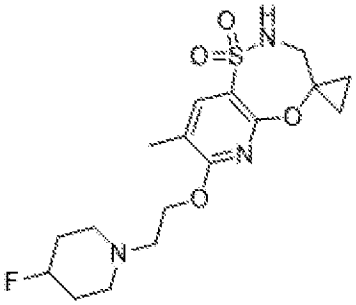
Второй элюируемый изомер (1,0 г, 44%) после хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 199, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}N_3O_3$-483,60; полученное m/z - 484,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 201: 7'-бром-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.



Указанное в заголовке соединение (8,2 г) получали в условиях, аналогичных описанным для промежуточного соединения 72, стадии A и B, используя 1-(аминометил)циклопропан-1-ол вместо 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$, 318,0, полученное m/z - 319,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 202: 7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид.

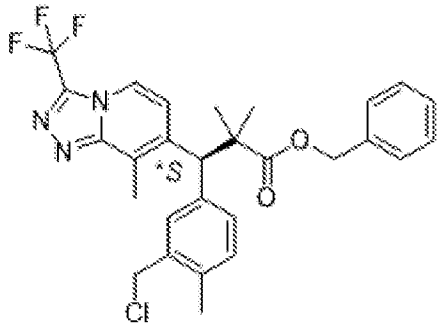


Стадия A: 2-(4-фторпиперидин-1-ил)этанол. 2-бромэтанол (5,10 мл, 72,0 ммоль) добавляли в раствор гидрохлорида 4-фторпиперидина (5,0 г, 35,8 ммоль), K_2CO_3 (34,7 г, 251 ммоль) и CH_3CN (70 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов перед концентрацией досуха при пониженном давлении. В остаток добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_{14}FNO$ 147,1, полученное m/z - 148,0 $[M+H]^+$.

Стадия B: 7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид. 2-(4-фторпиперидин-1-ил)этанол (922 мг, 6,25 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,45 г, 7,52 ммоль) добавляли в раствор 7'-бром-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 201, 800 мг, 2,51 ммоль) в DMA (10 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали предкатализатором JosiPhos G3 (116 мг, 0,126 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали N_2 еще в течение 5 минут, а затем перемешивали при нагревании при 100°C в течение 18 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали

несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиент от 10:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{24}FN_3O_4S$, 385,2, полученное m/z - 386,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 203: бензил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



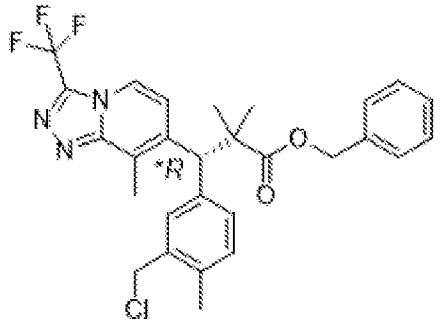
Стадия A: 3-(3-(Гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (35,1 г) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 330, стадия F, используя метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 17, стадия B) вместо метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z -422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,16 (уш. с, 1H), 8,42 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,14 (дд, J=1,7, 7,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,41 (д, J=4,6 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Стадия B: бензил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Бензилбромид (9,9 мл, 83 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь, содержащую 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (35,1 г, 75,7 ммоль), K_2CO_3 (26,3 г, 190 ммоль) в CH_3CN (400 мл), при комнатной температуре. Через 16 часов смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок этилацетатом. Фильтрат объединяли с дополнительной партией и концентрировали досуха при пониженном давлении. Фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (37,2 г) в виде белого желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; полученное m/z - 512,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,07-6,97 (м, 7H), 5,06-4,97 (м, 2H), 4,84 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,37 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Стадия C: бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат и бензил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь энантиомеров бензил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 50 мм, 10 мкм; элюент: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в этаноле и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (12,4 г) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; полученное m/z - 512,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 7H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,87 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,40 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), и второй элюируемый изомер (12, 5 г) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; полученное m/z - 512,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 7H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,87 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,40 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

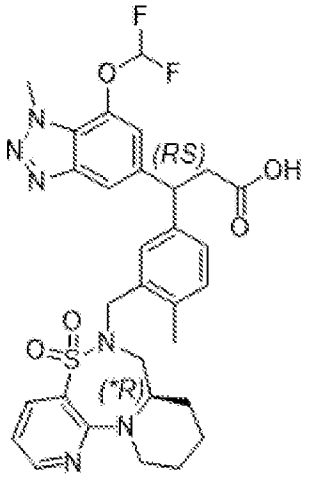
Стадия D: бензил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (1,0 г) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 17, стадия C, используя бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 204: бензил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.



Указанное в заголовке соединение (1,0 г) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 17, стадия C, используя бензил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 203, Стадия C: второй элюируемый изомер) вместо метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$.

Пример 1: 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d: 2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



Стадия A: метил (E)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. В раствор 5-бром-7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (промежуточное соединение 33, 6,71 г, 24,1 ммоль) в DMF (6,5 мл) последовательно добавляли метилакрилат (10,9 мл, 121 ммоль), DIPEA (10,4 мл, 60,3 ммоль), три-*о*-толилфосфин (1,47 г, 4,83 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (542 мг, 2,41 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и снова наполняли Ar и нагревали до 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали это слой EtOAc. Органический фильтрат промывали водой (дважды) и насыщенным водным раствором NaCl (один раз). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на силикагель. Колоночная флэш-хроматография (элюент: От 0 до 40% EtOAc/гептаны, градиентное элюирование) позволила получить указанное в заголовке соединение (3,29 г) в виде коричневого твердого вещества, которое все еще содержало некоторое количество примесей. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{11}F_2N_3O_3$, 283,1; полученное m/z - 284,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (с, 1H), 7,78 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,75 (т, J=72,0 Гц, 1H), 6,47 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

Стадия B: метил 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. В раствор метил (E)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (327 мг, 1,16 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (деионизированная, 4 мл) последовательно добавляли 3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (288 мг, 1,73 ммоль), Et_3N (0,241 мл, 1,73 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (28,5 мг, 0,0578 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и снова наполняли Ar. Смесь нагревали до 95°C в течение 50 минут. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой (по 25 мл каждого). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл). В результате этого

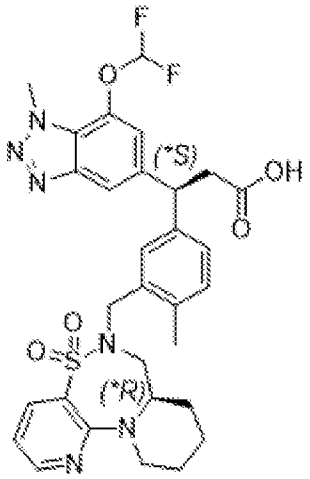
экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: От 0 до 100% EtOAc/гептаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (334 мг, 71%) в виде светло-рыжей пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_2N_3O_4$, 405,2; полученное m/z - 406,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,64 (т, J=72,8 Гц, 1H), 4,70-4,64 (м, 3H), 4,41 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,18-3,04 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

Стадия C: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. В раствор метил 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (272 мг, 0,671 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,073 мл, 1,01 ммоль) с последующим добавлением 2 капель DMF. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Ar при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разделяли между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (260 мг, 91%) в виде светло-коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_3$, 423,1; полученное m/z - 424,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (с, 1H), 7,19-7,07 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,63 (т, J=72,5 Гц, 1H), 4,66 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,41 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,38 (с, 3H).

Стадия D: 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3, 83,6 мг, 0,330 ммоль) растворяли в DMF (0,75 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 39,6 мг, 0,990 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата в DMF (0,30 M, 1,0 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, промывали минимальным объемом MeOH. Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (от 10 до 90% CH_3CN/H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 23%) в виде порошка кремового цвета и его трифторуксусной соли. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46-8,26 (м, 2H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,19-6,90 (м, 5H), 6,88-6,45 (м, 1H), 4,71-4,51 (м, 2H), 4,45-4,29 (м, 5H), 4,06-3,80 (м, 1H), 3,47-3,24 (м, 2H), 3,17-2,62 (м, 2H), 2,35-

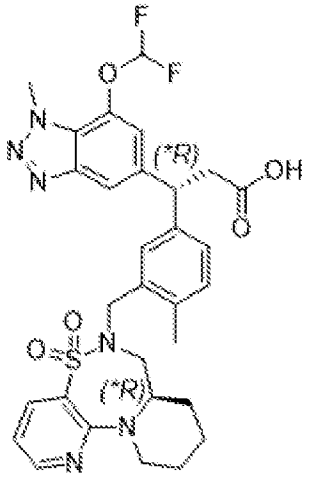
2,25 (м, 3H), 1,83-1,23 (м, 7H).

Пример 2: (*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 1, 45,6 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (19 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,25 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,33-7,03 (м, 5H), 6,92-6,82 (м, 1H), 4,73-4,57 (м, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,38-4,21 (м, 3H), 4,06 (тд, J=13,5, 4,6 Гц, 1H), 3,28-2,94 (м, 5H), 2,20 (с, 3H), 1,66-1,25 (м, 6H).

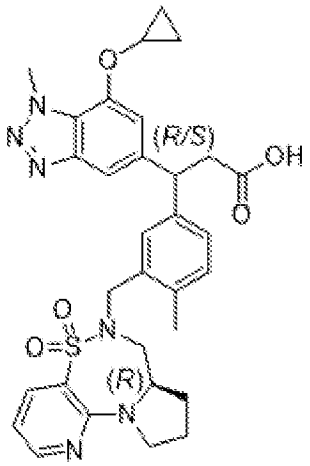
Пример 3: (*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (20 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 2, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса,

рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,25 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (уш. с, 1H), 7,32-7,03 (м, 5H), 6,93-6,82 (м, 1H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,39-4,19 (м, 3H), 4,04 (тд, J=13,3, 4,7 Гц, 1H), 3,28-2,98 (м, 5H), 2,21 (с, 3H), 1,72-1,27 (м, 6H).

Пример 4. 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



Стадия A: метил (E)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат. Смесь, содержащую 5-бром-7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол (промежуточное соединение 34, 1,21 г, 4,51 ммоль), гидрат хлорида тетрабутиламмония (0,134 г, 0,451 ммоль), N, N-дициклогексилметиламин (1,4 мл, 6,6 ммоль), метилакрилат (0,81 мл, 9,0 ммоль), $PdCl_2$(dtbpf) (0,296 г, 0,455 ммоль) и DMA (7,5 мл), нагревали до 120°C в атмосфере аргона в герметично закрытой пробирке. Через 3 часа реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали 1:1 смесью диэтиловый эфир: EtOAc (2×40 мл). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали 0,1 M HCl (1×40 мл), 1 M $NaHCO_3$ (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 90:10 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{15}N_3O_3$, 273,1; полученное m/z - 274,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,30 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,47 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 0,99-0,87 (м, 4H).

Стадия B: метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. В раствор метил (E)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилата (180,9 мг, 0,6619 ммоль), 3-гидроксиметил-4-метилфенилбороновой кислоты (163,8 мг, 0,9868 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) и воде (1,3 мл, 0,65 ммоль) добавляли $[Rh(COD)Cl]_2$ (33 мг, 0,067 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 60 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (6 мл) и 1 M NaH_2PO_4 (6 мл).

Органический и водный слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (1×3 мл). В результате этого экстрагирования получали множество фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: гептаны/этилацетат, градиентное элюирование от 60:40 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{25}N_3O_4$, 395,2; полученное m/z - 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (уш. с, 1Н), 7,28-7,27 (м, 1Н), 7,11 (с, 2Н), 7,01-6,97 (м, 1Н), 4,70-4,63 (м, 3Н), 4,35 (с, 3Н), 3,86-3,80 (м, 1Н), 3,86-3,80 (м, 1Н), 3,61 (с, 3Н), 3,12 (уш. с, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 0,93-0,77 (м, 4Н).

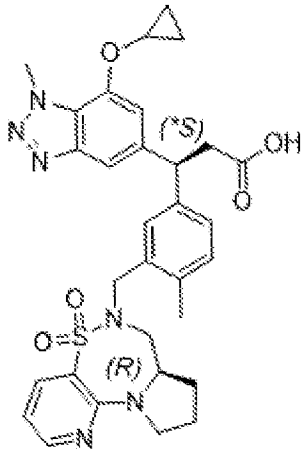
Стадия С: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. Раствор, содержащий метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (162,5 мг, 0,411 ммоль) в DCM (1,7 мл), по каплям обрабатывали тионилхлоридом (0,12 мл, 1,7 ммоль) при комнатной температуре в течение ~ 10 секунд с последующим добавлением по каплям DMF (22 мкл, 0,28 ммоль). Через 35 минут реакционную смесь разводили DCM (4 мл) и охлаждали до 0 °С, одновременно одной частью добавляли 1 М водный раствор $NaHCO_3$ (6 мл). Через 5 минут при 0°С смесь нагревали до комнатной температуры в течение 10 минут и экстрагировали водный слой DCM (1×4 мл). В результате этого экстрагирования получали множество фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (183 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$, 413,2; полученное m/z - 414,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Раствор, содержащий (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4, 54,7 мг, 0,229 ммоль) и DMF (0,52 мл), обрабатывали одной частью NaH (60,8% дисперсия в минеральном масле, 13,2 мг, 0,334 ммоль) при комнатной температуре, а затем немедленно охлаждали до 0°С и перемешивали в атмосфере аргона в течение 10 минут. Затем в реакционную смесь по каплям добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (91 мг, 0,22 ммоль) в DMF (0,56 мл) в течение 2 минут и перемешивали при 0°С в течение 20 минут. Затем реакционную смесь гасили 1 М NaH_2PO_4 (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2×3 мл). В результате этого экстрагирования получали множество фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (141 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,3;

полученное m/z - 617,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (127 мг, 0,206 ммоль), 1,0 M LiOH (0,68 мл, 0,68 ммоль), MeOH (0,91 мл) и THF (0,91 мл), перемешивали при 60°C в течение 40 минут. После этого реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и доводили pH до pH ~ 2 с помощью TFA (0,068 мл), разводили MeOH (3 мл) и очищали посредством C_{18} обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка 30×100 мм Phenomenex Luna 5 мкм; От 10 до 90% CH_3CN с 0,1% TFA) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения и его трифторуксусной соли. (85,2 мг, 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25-8,19 (м, 2H), 7,39 (д, J=12,1 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=7,7, 2,5 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 6,95 (ддд, J=7,7, 5,2, 1,3 Гц, 1H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,44 (дд, J=14,1, 4,5 Гц, 1H), 4,36 (с, 3H), 4,20 (дд, J=14,4, 7,3 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 3,24 (ддд, J=16,9, 13,4, 3,5 Гц, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,27-2,26 (с, 3H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,86-1,61 (м, 2H), 1,53-1,44 (м, 1H), 0,90-0,75 (м, 4H).

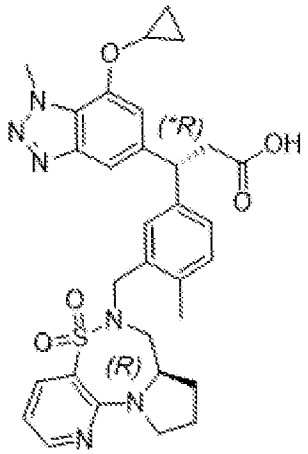
Пример 5: (*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7 a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 4) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (30 мг, 44%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 602,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,25 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 3H), 6,86 (дд,

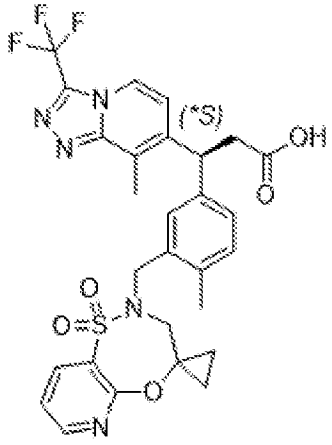
J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,46 (уш. с, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,36 (с, 3H), 4,19 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,95 (тт, J=5,9, 2,9 Гц, 1H), 3,60 (дт, J=10,9, 6,1 Гц, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,20 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,02-1,89 (м, 1H), 1,75-1,51 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 1H), 0,93-0,75 (м, 4H).

Пример 6: (*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (26,1 мг, 39%) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 5, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 602,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 6,89 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,48 (уш. с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,36 (с, 3H), 4,22 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,96 (тт, J=6,0, 2,8 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,18 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,15-3,08 (м, 2H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,81-1,55 (м, 2H), 1,53-1,33 (м, 1H), 0,92-0,75 (м, 4H).

Пример 7: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

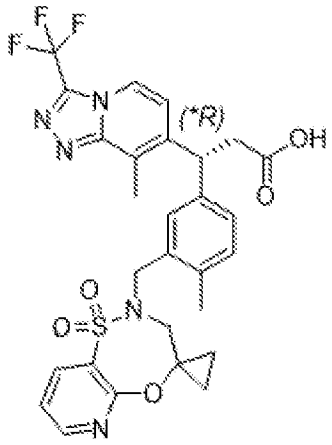


Стадия A: Этил 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,1 мл, 0,5 ммоль) добавляли в смесь этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25, 130 мг, 0,31 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 5, 97,7 мг, 0,432 ммоль) и трифенилфосфина (120 мг, 0,46 ммоль) в THF (3,5 мл) при комнатной температуре. Через 3 часа добавляли этилацетат, а затем смесь абсорбировали на диатомите, таком как Celite®, для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 106%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,2 $[M+H]^+$.

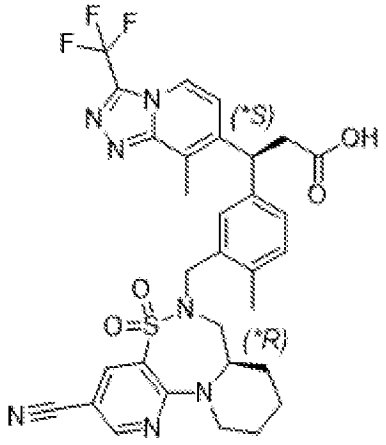
Стадия B: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь этил 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (205 мг, 0,326 ммоль) в 1 М водном растворе NaOH (3 мл, 3 ммоль) и THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 18 часов добавляли воду, а затем добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 300 граммов, изократическая подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (55 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; полученное m/z - 602,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,3 (уш. с, 1H), 8,54-8,47 (м, 1H), 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 3H), 4,81 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,69-3,54 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,01-0,87 (м, 2H), 0,69-0,55 (м, 2H).

Пример 8: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (53 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 7, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; полученное m/z - 602,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 3H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,29-4,12 (м, 2H), 3,70-3,53 (м, 1H), 3,53-3,38 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,00-0,85 (м, 2H), 0,69-0,54 (м, 2H).

Пример 9: (*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

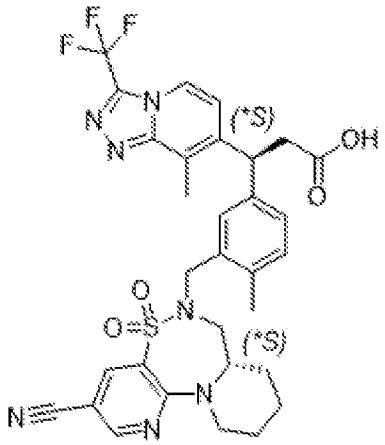


Стадия A: этил (*3S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (601 мг, 2,61 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 693 мг, 1,64 ммоль), 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 9, 561 мг, 2,02 ммоль) и трифенилфосфина (691 мг, 2,63 ммоль) в THF (24 мл) при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (201 мг) и ди-*трет*-бутил азодикарбоксилата (170 мг) и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь абсорбировали на диатомите, таком как Celite®, для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения, которое все еще содержало примеси. Остаток дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (колонка C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). Чистые фракции, полученные после обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии, собирали, концентрировали при пониженном давлении и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,01 г, выход 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,2; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69-8,65 (м, 1H), 8,45-8,40 (м, 2H), 7,33-7,13 (м, 4H), 4,93-4,77 (м, 1H), 4,51-4,09 (м, 4H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,35-3,09 (м, 5H), 2,79-2,70 (м, 3H), 2,16-2,10 (м, 3H), 1,69-1,25 (м, 6H), 1,12-1,01 (м, 3H).

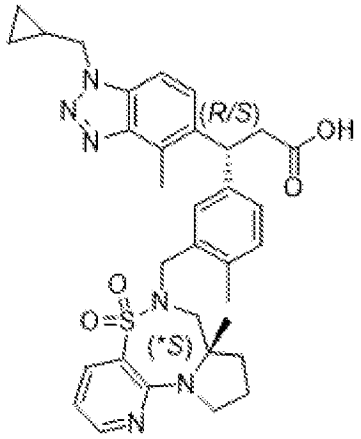
Стадия B: (*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*3S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (1,01 г, 1,48 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (4,4 мл, 4,4 ммоль) и THF (8 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли дополнительное количество 1 М водного раствора NaOH (4,4 мл) и THF (4 мл). Через 6 часов добавляли воду, а затем добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и затем абсорбировали на диатомите, таком как Celite®, для очистки посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (колонка C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). Чистые фракции, полученные после обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии, собирали, концентрировали при пониженном давлении и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением смеси изомеров (934 мг, выход 96%). Смесь изомеров разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak IG, 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (441 мг) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; полученное m/z - 654,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48-8,37 (м, 2H), 7,33-7,10 (м, 4H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,36-4,20 (м, 2H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,38-3,03 (м, 5H), 2,73 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,65-1,21 (м, 6H).

Пример 10: (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (449 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 9, был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; полученное m/z - 654,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,48-8,33 (м, 2H), 7,36-7,08 (м, 4H), 4,90-4,79 (м, 1H), 4,51-4,33 (м, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 3,41-3,04 (м, 5H), 2,76 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,67-1,14 (м, 6H).

Пример 11: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. В 100 мл круглодонную колбу в атмосфере N_2 добавляли этил (E)-3-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)акрилат (промежуточное соединение 35, 1,00 г, 3,51 ммоль), (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (934 мг, 5,63 ммоль) и TEA (1,30 мл, 9,35 ммоль) в 1,4-диоксане (17,0 мл) и воде (7,00 мл). Добавляли $[Rh(COD)Cl]_2$ (254 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/DCM, 1:1) с

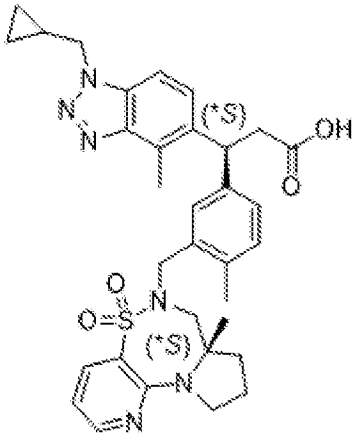
получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, 81%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; полученное m/z - 408,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил)-1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропаноат. В реакционный сосуд в атмосфере N_2 добавляли этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (200 мг, 0,49 ммоль), (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 39, 174 мг, 0,69 ммоль), трифенилфосфин (244 мг, 0,93 ммоль) и THF (6,00 мл). Затем в эту смесь добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,18 мл, 0,91 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали водный слой этилацетатом (2x). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/DCM, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 82%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{42}N_6O_4S$, 642,3; полученное m/z - 642,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. В реакционный сосуд, содержащий этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропаноат (260 мг, 0,40 ммоль), добавляли 1 M NaOH (3,70 мл), THF (3,70 мл) и этанол (0,40 мл). Эту смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре с последующим доведением pH до ~ pH 3-5 с помощью 2 M HCl. Смесь разделяли между водой и этилацетатом, слои разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом (3x). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (1x), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения(245 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37-8,35 (м, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,16 (д, J=13,8 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 1H), 4,99-4,95 (м, 1H), 4,73 (дд, J=14,9, 5,8 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=7,1, 4,0 Гц, 2H), 4,27 (дд, J=14,9, 3,2 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,60-3,44 (м, 2H), 3,24-3,03 (м, 2H), 2,89-2,70 (м, 4H), 2,26 (д, J=5,7 Гц, 3H), 1,88-1,59 (м, 4H), 1,42-1,14 (м, 3H), 0,76-0,70 (м, 2H), 0,66-0,57 (м, 2H), 0,49-0,44 (м, 2H).

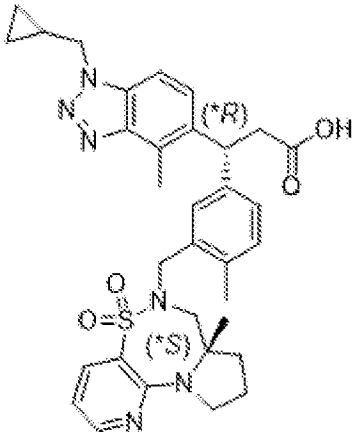
Пример 12: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-

3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 11, 245 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (99 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,91 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 0,5H), 3,58-3,44 (м, 1,5H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,86-2,70 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,81-1,54 (м, 4H), 1,42-1,15 (м, 2H), 0,75 (с, 3H), 0,66-0,56 (м, 2H), 0,47-0,43 (м, 2H).

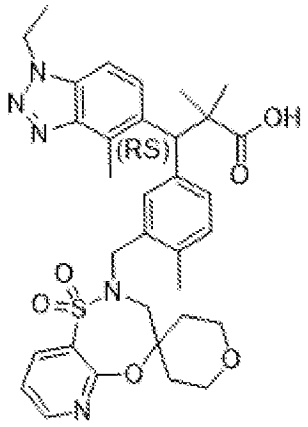
Пример 13: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (100 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 12, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,15 (с,

1H), 7,08-7,07 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,27 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,93-3,98 (м, 1H), 3,58-3,44 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,86-2,70 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,85-1,73 (м, 4H), 1,42-1,15 (м, 2H), 0,69 (с, 3H), 0,66-0,56 (м, 2H), 0,47-0,43 (м, 2H).

Пример 14: 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



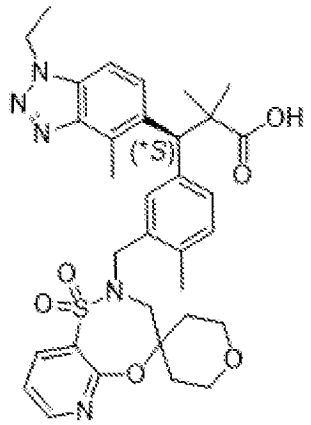
Стадия A: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. Раствор n-BuLi (0,700 мл, 2,5 M в гексанах, 1,75 ммоль) по каплям добавляли в ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение 19, 472 мг, 1,58 ммоль) в THF при -78 °C (20 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 1 часа. По каплям добавляли 1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (промежуточное соединение 22, 298 мг, 1,50 ммоль) в THF (5 мл) и нагревали полученный в результате раствор до комнатной температуры в течение 4 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 10% ацетон в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{35}N_3O_2Si$, 425,2; полученное m/z - 426,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,20 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,69-4,62 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,59 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия B: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (397 мг, 2,75 ммоль) и DBU (7,60 мг, 0,0499 ммоль) добавляли в (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол (450 мг, 1,08 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 45 минут. Затем последовательно добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (438

мг, 2,51 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имид (32,0 мг, 0,114 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали DCM (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в DCM (10 мл), добавляли $SOCl_2$ (0,31 мл, 4,3 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 10% ацетон в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$, 413,2; полученное m/z - 414,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,69-4,60 (м, 2H), 4,57-4,50 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,66-1,54 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

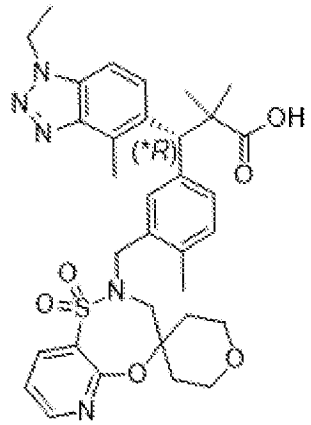
Стадия C: 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. DMF (0,5 мл) добавляли в смесь 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 33 мг, 0,12 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 9,0 мг, 0,24 ммоль). Через 10 минут добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (50 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (1 мл) и MeOH (1 мл), а затем добавляли NaOH (3 M, 1 мл, 3 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и отделяли водную часть. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; полученное m/z - 633,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,32 (м, 1H), 8,19-8,09 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,59-4,50 (м, 2H), 4,47-4,20 (м, 2H), 4,03-3,87 (м, 2H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 2H), 3,42-3,25 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,64-1,33 (м, 7H), 1,20 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Пример 15: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



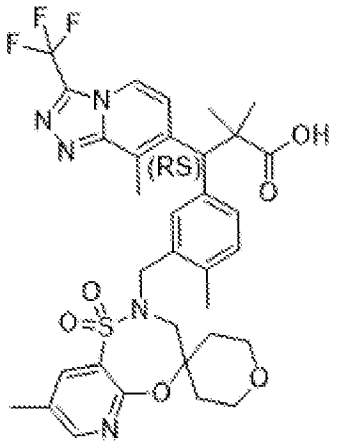
Смесь энантиомеров 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 14, 24 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (7 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; полученное m/z - 633,9 $[M+H]^+$.

Пример 16: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (7 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 15, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; полученное m/z - 633,9 $[M+H]^+$.

Пример 17: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. Раствор n-BuLi (2,95 мл, 2,5 М в гексанах, 7,38 ммоль) по каплям добавляли в ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение 19, 1,78 г, 5,67 ммоль) в THF (80 мл) при -78°C и перемешивали полученную в результате смесь в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид (промежуточное соединение 22, 1,30 г, 5,67 ммоль) в THF (5 мл) и нагревали полученный в результате раствор до комнатной температуры в течение 4 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (60 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,2; полученное m/z - 466,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,18 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,13 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,65-2,61 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,01 (д, J=8,5 Гц, 6H).

Стадия B: метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (1,29 г, 8,94 ммоль) и DBU (80,0 мг, 0,525 ммоль) добавляли в (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол (1,60 г, 3,44 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 45 минут. Затем последовательно добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,38 г, 7,90 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имид (96,6 мг, 0,344 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем последовательно добавляли еще часть ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (1,38 г, 7,90 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имида (96,6 мг, 0,344 ммоль) и перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x

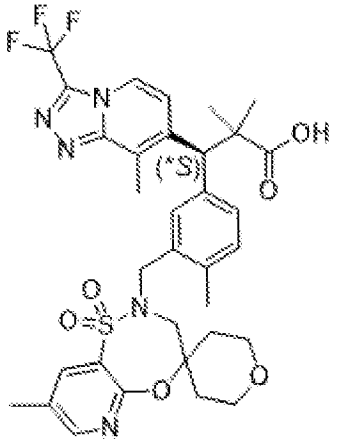
3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,3; полученное m/z - 550,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,01 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,73 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,36 (д, J=32,8 Гц, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (д, J=3,6 Гц, 6H).

Стадия C: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. метил-3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (550 мг, 1,00 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли $SOCl_2$ (0,31 мл, 4,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,1; полученное m/z - 453,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,20-7,02 (м, 4H), 4,79 (с, 1H), 4,62-4,47 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Стадия D: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. DMF (0,5 мл) добавляли в смесь 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 200 мг, 0,703 ммоль) и KO^{t}Bu (118 мг, 1,05 ммоль). Через 10 минут добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (319 мг, 0,703 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли $LiOH_{(водн.)}$ (3 M, 1 мл), растворенный THF (1 мл) и MeOH (1 мл), и нагревали смесь при 50°C в течение 24 часов. Затем добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (м, 2H), 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,50-4,22 (м, 2H), 3,77-3,64 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 2H),

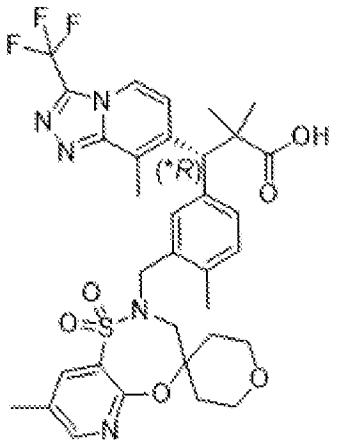
3,20-3,02 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,44-1,33 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,12-1,02 (м, 2H).

Пример 18: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



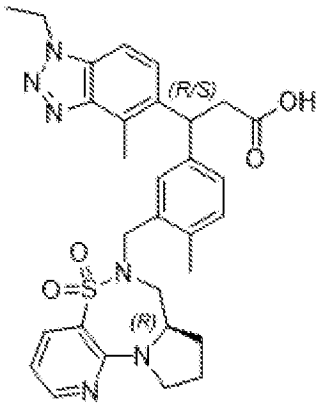
Смесь энантиомеров 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 17, 150 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OZ-H 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (68 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$.

Пример 19: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



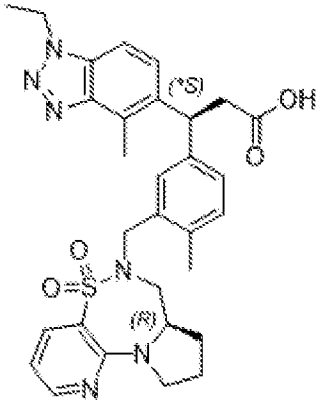
Второй элюируемый энантиомер (53 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 18, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$.

Пример 20: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



DMF (1,4 мл) добавляли в смесь (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 4, 67 мг, 0,28 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 24 мг, 0,60 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Через 10 минут добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (промежуточное соединение 31, 0,7 мл, 0,4 M в DMF, 0,3 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 2,5 часа. Добавляли 1 M водный раствор гидроксида натрия (0,84 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительную часть 1 M водного раствора гидроксида натрия (0,56 мл) и снова перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил - вода с содержанием 0,05% TFA). Чистые фракции, полученные в результате препаративной кислой ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (108,2 мг, 67%) в виде его трифторуксусной соли. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,4 $[M+H]^+$.

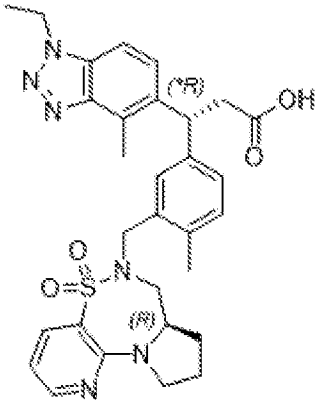
Пример 21: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 20, 108,2 мг) разделяли

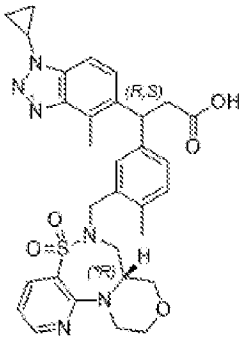
посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (44 мг) был обозначен (*S). МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25-8,16 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,87-6,80 (м, 1H), 4,82-4,69 (м, 2H), 4,64-4,44 (м, 2H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,10-2,89 (м, 2H), 2,89-2,75 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,62-1,43 (м, 3H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,22-1,13 (м, 1H).

Пример 22: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (41 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 21, был обозначен (*R). МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 3H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,64 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,39 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,66-3,59 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 4H), 1,47-1,40 (м, 1H).

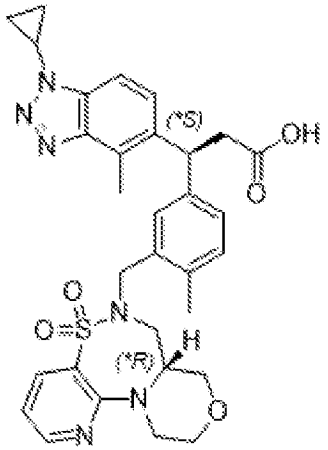
Пример 23: 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



DMF (0,75 мл) добавляли в смесь (*R)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 12, 75 мг,

0,29 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 38 мг, 0,95 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Через 10 минут добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (промежуточное соединение 32, 0,75 мл, 0,4 M в DMF, 0,29 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил - вода с содержанием 0,05% TFA). Чистые фракции, полученные в результате препаративной кислой ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения. (104,7 мг, 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37-8,30 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 0,5H), 7,49-7,44 (м, 0,5H), 7,44-7,40 (м, 0,5H), 7,40-7,34 (м, 0,5H), 7,31-7,28 (м, 0,5H), 7,21-7,17 (м, 0,5H), 7,09-7,02 (м, 1,5H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,87-6,83 (м, 0,5H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,72-4,63 (м, 0,5H), 4,58-4,49 (м, 1,5H), 4,47-4,40 (м, 0,5H), 4,34-4,16 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 0,5H), 3,81-3,63 (м, 5H), 3,30-3,18 (м, 1,5H), 3,18-3,04 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 1,5H), 2,80 (с, 1,5H), 2,69 (с, 1,5H), 2,20 (с, 1,5H), 2,12 (с, 1,5H), 1,40-1,24 (м, 4H).

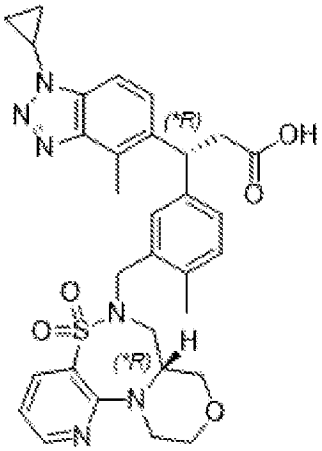
Пример 24: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 23, 104,7 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (34 мг) был обозначен (*S). МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,26 (м, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,89-6,84 (м, 1H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,38-4,31 (м, 1H), 4,28 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,76-3,59 (м, 5H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,35-1,29 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 2H).

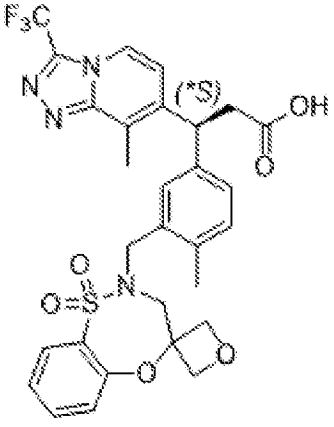
Пример 25: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-

(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (36 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 24, был обозначен (*R). МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35-8,29 (м, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 4,91 (дд, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,66-4,54 (м, 2H), 4,39-4,34 (м, 1H), 4,18 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 5H), 3,35-3,27 (м, 1H), 3,20 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,39-1,24 (м, 4H).

Пример 26: (*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

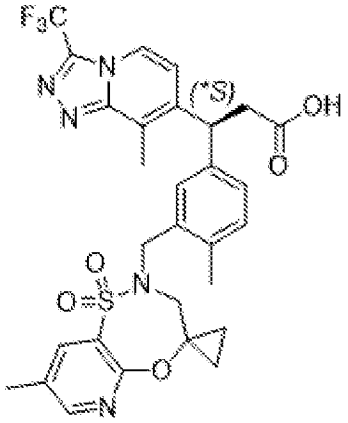


Стадия A: этил (*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 122 мг, 0,289 ммоль), 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 7, 87 мг, 0,36 ммоль) и трифенилфосфина (116 мг, 0,444 ммоль) в THF (4,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (107 мг,

0,465 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% этилацетат/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг), которое содержало примеси побочного продукта оксида трифенилфосфина и остатка растворителя. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: ((*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Водный гидроксид натрия (1 М, 2,5 мл, 2,5 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (540 мг, 0,84 ммоль) в THF (4 мл) и этаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Добавляли небольшое количество DMF с образованием раствора и очищали реакционную смесь посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). Чистые фракции, полученные в результате препаративной щелочной ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (88,2 мг, 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; полученное m/z - 617,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 3H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Пример 27: (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

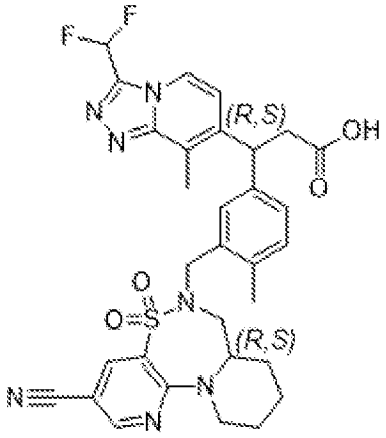


Стадия A: этил (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (254 мг, 85%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, стадия A, при этом

использовали 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 8) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 7) и (градиентное элюирование от 0 до 80% смесью этилацетат/гексаны) использовали для колоночной флэш-хроматографии вместо (градиентного элюирования от 0 до 20% этилацетат/DCM). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Водный гидроксид натрия (1 M, 1,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (254 мг, 0,395 ммоль) в THF (2 мл) и этаноле (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем концентрировали в потоке азота для удаления THF. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). Чистые фракции, полученные в результате препаративной щелочной ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,10-8,07 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 4,80 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,26-4,12 (м, 2H), 3,64-3,49 (м, 1H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 0,97-0,85 (м, 2H), 0,64-0,52 (м, 2H).

Пример 28: 3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: 7-бром-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. 2,2-дифторуксусный ангидрид (34,50 г, 197,9 ммоль) медленно добавляли в 4-бром-2-гидразинил-3-метилпиридин (промежуточное соединение 23, 2,00 г, 9,99 ммоль). Сначала реакционная смесь начинала кипеть с обратным холодильником, и твердые вещества становились желтыми, но в течение 5 минут реакционная смесь становилась однородной. Реакционную смесь нагревали до 50 °C. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100 мл), затем насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до достижения pH около 7-8. Слои разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_6BrF_2N_3$, 261,0; полученное m/z - 262,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 2,76 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Стадия B: этил (E)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. Смесь, содержащую 7-бром-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (2,50 г, 9,54 ммоль), этил (E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (2,66 г, 11,77 ммоль), карбонат калия (2,64 г, 19,1 ммоль), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (705 мг, 0,96 мл) в 1,4-диоксане (33 мл) и воде (10 мл) барботировали N_2 в течение 15 минут. Затем смесь нагревали до 90 °C. Через один час реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через диатомит, такой как Celite®, и промывали этилацетатом (100 мл). В фильтрат добавляли воду и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г, 59%) в виде красно-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_6F_2N_3O_2$, 281,3; полученное m/z - 282,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,48-7,07 (м, 2H), 6,51 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,32 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия C: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. TEA (1,18 мл, 8,50 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (143 мг, 0,29 ммоль) последовательно добавляли в суспензию этил (E)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (1,58 г, 5,62 ммоль) и (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновой кислоты (1,41 г, 8,50 ммоль) в 1,4-диоксане

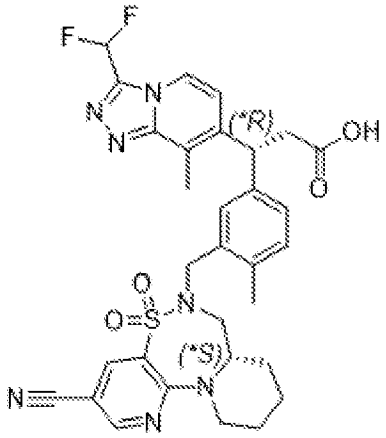
(30 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 95 °C. Через 45 минут реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, добавляли смесь этилацетат/вода и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 79%) в виде желтой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$, 403,4; полученное m/z - 404,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: этил 3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,72 мл, 3,67 ммоль) добавляли в смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (900 мг, 2,23 ммоль); 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 9, 882 мг, 3,17 ммоль) и трифенилфосфина (868 мг, 3,31 ммоль) в THF (25 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические вещества сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{35}F_2N_7O_4S$, 663,7; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27-8,14 (м, 2H), 7,24-7,09 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,86 (дд, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,95 (ддд, J=8,6, 7,1, 4,0 Гц, 1H), 4. 70-4,60 (м, 1H), 4,50 (дд, J=14,6, 11,8 Гц, 1H), 4,34 (ддт, J=13,9, 9,7, 4,9 Гц, 1H), 4,22-4,02 (м, 4H), 3,38-3,07 (м, 4H), 3,02 (ддд, J=15,7, 8,7, 5,5 Гц, 1H), 2,83 (д, J=7,6 Гц, 3H), 2,24 (д, J=10,5 Гц, 3H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,64-1,43 (м, 1H), 1,47-1,31 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,18 (тд, J=7,2, 2,0 Гц, 3H).

Стадия E: 3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (1,40 г, 2,10 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (10,0 мл, 10,0 ммоль) и THF (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли

этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; полученное m/z - 636,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, J=2,2, 1,2 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,21-8,09 (м, 1H), 7,14 (ддт, J=15,9, 7,2, 4,2 Гц, 3H), 6,90 (дд, J=11,4, 7,3 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,57 (с, 3H), 4,48 (т, J=14,5 Гц, 1H), 4,33 (тт, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=24,2, 14,8 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=13,3, 3,5 Гц, 1H), 3,31-3,19 (м, 1H), 3,19 (дт, J=6,1, 4,4 Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,07 (дт, J=16,0, 8,9 Гц, 1H), 2,76 (д, J=7,5 Гц, 3H), 2,23 (д, J=12,8 Гц, 3H), 1,77-1,61 (м, 3H), 1,55-1,41 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).

Пример 29: (*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



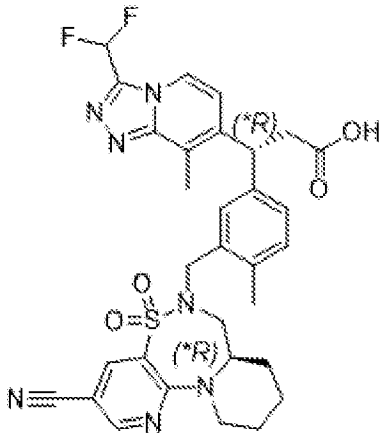
Смесь 4 диастереоизомеров 3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 28, 1,27 г) разделяли, используя два способа хирального разделения. Смесь 4 диастереомеров сначала подвергали хиральному разделению методом I: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением примера 29 и примера 30 и смеси двух оставшихся диастереомеров (пример 31 и пример 32). Смесь примера 31 и примера 32 последовательно разделяли, используя хиральное разделение методом II: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением примера 31 и примера 32. Разделение изомеров методом хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения приведены ниже в таблице 2. Когда стереохимическая конфигурация записана, например, как (*R,*S), первая конфигурация

(*R) соответствует конфигурации на 3-пропановом атоме углерода, а вторая конфигурация (*S) соответствует стереохимии в сультаме. Характеристики (*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 29) представлены ниже: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; полученное m/z - 636,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,46 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,35 (дт, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,19 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=13,3, 3,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,26-3,11 (м, 2H), 3,04 (дд, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=15,6, 8,9 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,65 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,56-1,42 (м, 2H), 1,03 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Таблица 2: Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения для примеров 29-32

№ примера	Метод хирального разделения/порядок элюирования	Конфигурация
29	Метод I, первое элюирование	(*R, *S)
30	Метод I, второе элюирование	(*R, *R)
31	Метод II, первое элюирование	(*S, *S)
32	Метод II, второе элюирование	(*S, *R)

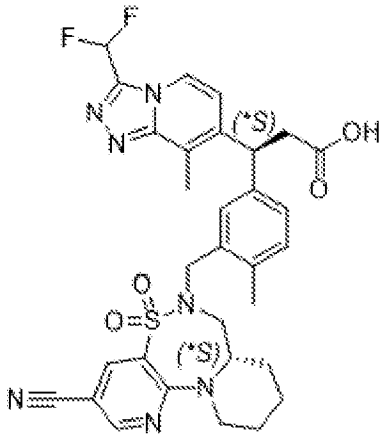
Пример 30: (*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (351 мг) получали так, как описано в примере 29 и таблице 2: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; полученное m/z - 636,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 4H), 6,85 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,62 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=13,7, 5,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,32-3,09 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (дт,

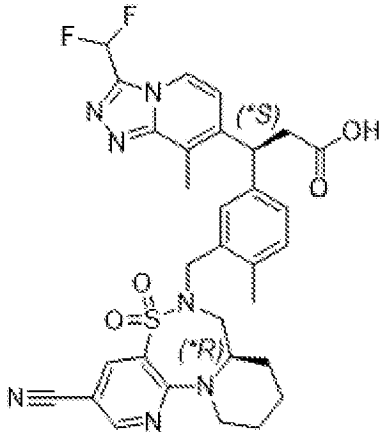
J=15,3, 5,7 Гц, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,54-1,41 (м, 3H), 1,04 (с, 1H).

Пример 31: (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (199 мг) получали так, как описано в примере 29 и таблице 2: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; полученное m/z - 636,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J=23,3, 5,8, 3,6 Гц, 3H), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (дд, J=9,0, 6,6 Гц, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,57 (с, 3H), 4,47 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,35 (дт, J=13,5, 4,9 Гц, 1H), 4,19 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=13,3, 3,6 Гц, 1H), 3,26-3,11 (м, 2H), 3,04 (дд, J=15,9, 9,1 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,74 (с, 2H), 1,64 (т, J=6,9 Гц, 1H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,00 (д, J=5,9 Гц, 1H).

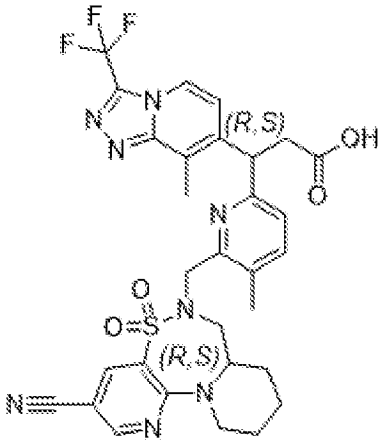
Пример 32: (*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (260 мг) получали так, как описано в примере 29 и таблице 2: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; полученное m/z - 636,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,62 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=13,7, 5,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,32-3,09 (м, 5H), 3,01 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (дт, J=15,3, 5,7 Гц,

1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,54-1,41 (м, 3H), 1,04 (с, 1H).

Пример 33: 3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил 3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь 8-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 30, 500 мг, 1,53 ммоль), этил (Z)-3-(6-(ацетоксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)акрилата (промежуточное соединение 15, 268 мг, 1,02 ммоль), карбоната калия (434 мг, 3,14 ммоль), $[Rh(COD)Cl]_2$ (51 мг, 0,10 ммоль), THF (6 мл) и пропан-2-ола (0,08 мл) барботировали N_2 в течение 15 минут. Затем смесь нагревали до 95 °C. Через один час реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через диатомит, такой как Celite®, который промывали этилацетатом (10 мл). В фильтрат добавляли солевой раствор и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 26%) в виде красно-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}F_3N_4O_4$, 464,4; полученное m/z - 465,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,6, 3,9 Гц, 2H), 5,31-5,21 (м, 2H), 5,13 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,42 (дд, J=16,5, 8,0 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=16,5, 7,4 Гц, 1H), 2,84 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: этил-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Карбонат калия (304 мг, 2,2 ммоль) добавляли в раствор этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (390 мг, 0,868 ммоль) в THF (10 мл) и этаноле (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали

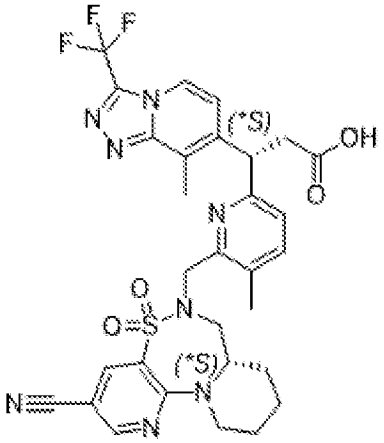
до 50 °C. Через 16 часов смесь разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 96%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,4; полученное m/z - 422,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,11-6,98 (м, 3H), 4,93 (дд, J=9,3, 6,5 Гц, 1H), 4,64 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,11-3,96 (м, 3H), 3,76 (п, J=5,0 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=15,9, 6,5 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия C: этил 3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (264 мг, 1,15 ммоль) добавляли в смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (320 мг, 0,76 ммоль), 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 9, 253 мг, 0,91 ммоль) и трифенилфосфина (299 мг, 1,14 ммоль) в THF (25 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,7; полученное m/z - 683,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=17,0, 7,9 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 1H), 7,12 (дд, J=22,9, 7,8 Гц, 1H), 5,03 (к, J=7,4 Гц, 1H), 4,86-4,64 (м, 2H), 4,54-4,39 (м, 1H), 4,26 (дд, J=26,6, 14,9 Гц, 1H), 4,15-3,96 (м, 1H), 3,68 (дд, J=12,8, 3,6 Гц, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,47-3,27 (м, 2H), 3,04 (ддд, J=28,8, 16,4, 7,4 Гц, 1H), 2,88 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=24,5 Гц, 4H), 1,79 (кв, J=15,2, 5,6 Гц, 3H), 1,62 (дк, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 1,58-1,41 (м, 1H), 1,15 (тд, J=7,1, 1,0 Гц, 3H).

Стадия D: 3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (510 мг, 0,75 ммоль), 1 M

водный раствор NaOH (2,2 мл, 2,2 ммоль) и THF (3 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические вещества сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (477 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; полученное m/z - 655,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 8,46 (дд, J=4,5, 2,2 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=10,3, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=9,6, 7,1 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=21,8, 7,8 Гц, 1H), 5,05 (кв., J=7,4 Гц, 1H), 4,88-4,68 (м, 2H), 4,49 (тт, J=13,1, 4,8 Гц, 1H), 4,34 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=16,6, 8,3 Гц, 1H), 3,63-3,31 (м, 3H), 3,17-3,01 (м, 1H), 2,86 (д, J=4,1 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,82 (дк, J=13,8, 6,6 Гц, 2H), 1,79-1,63 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,63-1,44 (м, 1H).

Пример 34: (*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



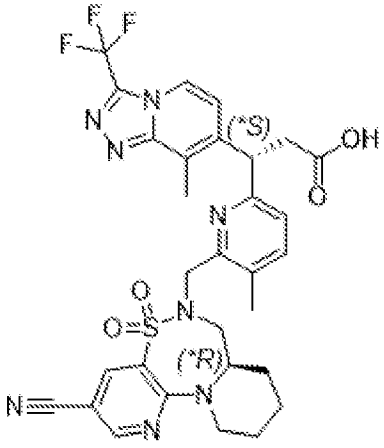
Смесь 4 диастероизомеров 3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 33) разделяли, используя два метода хирального разделения. Смесь 4 диастереомеров сначала подвергали хиральному разделению методом III: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением примера 34 и примера 35 и смеси двух оставшихся диастереомеров примера 36 и примера 37. Смесь примера 36 и примера 37 последовательно разделяли, используя хиральное разделение методом IV: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением примера 36 и примера 37. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические

обозначения приведены ниже в таблице 3. Когда стереохимическая конфигурация записана, например, как (*R,*S), первая конфигурация (*R) соответствует конфигурации на 3-пропановом атоме углерода, а вторая конфигурация (*S) соответствует стереохимии в сультаме. Характеристики (*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (264 мг) представлены ниже: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; полученное m/z - 655,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,85-4,76 (м, 2H), 4,50 (дт, J=13,5, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=12,7, 3,5 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=16,6, 8,2 Гц, 1H), 3,52 (т, J=12,7 Гц, 1H), 3,37 (ддд, J=14,0, 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=16,5, 6,6 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,86-1,77 (м, 3H), 1,63 (дд, J=12,8, 7,0 Гц, 3H), 1,48 (д, J=18,2 Гц, 1H).

Таблица 3. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения для примеров 34-37

№ примера	Метод хирального разделения/порядок элюирования	Конфигурация
34	Метод III, первое элюирование	(*S, *S)
35	Метод III, второе элюирование	(*S, *R)
36	Метод IV, первое элюирование	(*R, *R)
37	Метод IV, второе элюирование	(*R, *S)

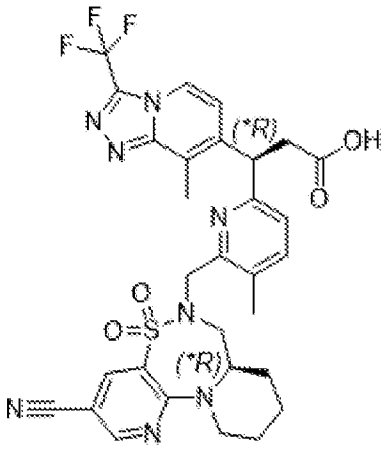
Пример 35: (*S)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (114 мг) получали так, как описано в примере 34 и таблице 3: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; полученное m/z - 655,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,75 (д, J=14,7 Гц, 2H), 4,47 (дт, J=13,5, 4,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=14,5

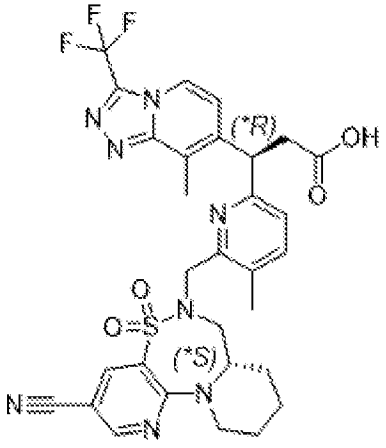
Гц, 1H), 3,72 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,54-3,35 (м, 4H), 3,05 (дд, J=16,4, 7,2 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,80 (с, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,59-1,45 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 1H).

Пример 36: (*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (95 мг) получали так, как описано в примере 34 и таблице 3: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; полученное m/z - 655,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,80 (дд, J=16,4, 10,8 Гц, 2H), 4,51 (дт, J=13,6, 4,8 Гц, 1H), 4,30 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,64 (дд, J=16,5, 8,3 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,37 (ддд, J=13,5, 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=16,5, 6,5 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,86-1,78 (м, 4H), 1,64 (д, J=5,8 Гц, 1H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 1H).

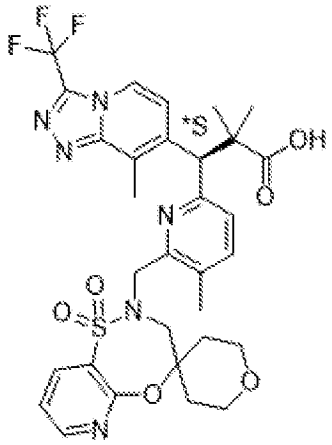
Пример 37: (*R)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (128 мг) получали так, как описано в примере 34 и таблице 3: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; полученное m/z - 655,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H),

7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,00 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,80-4,71 (м, 2H), 4,47 (дт, J=13,5, 4,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,73 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,56-3,33 (м, 4H), 3,08 (дд, J=16,5, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,85-1,70 (м, 4H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 1H).

Пример 38: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: 7-((6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. 1,3 M раствор комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития в THF (8 мл, 10,4 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 7-йод-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 53, 3,3 г, 10,1 ммоль) в THF (25 мл) при -20 °C. Через 15 минут в перемешиваемый раствор 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида (промежуточное соединение 57, 2,5 г, 9,2 ммоль) в THF (25 мл) при -20°C через канюлю добавляли раствор Гриньяра. Через 20 минут, в течение которых температура бани поднялась до -10 °C, добавляли метанол (5 мл). Круглодонную колбу убирали с охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры. pH смеси доводили до 7 добавлением 1 M водного раствора HCl, а потом разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом с получением нескольких фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло растворяли в дихлорметане (44 мл), а потом охлаждали на бане с ледяной водой; после чего последовательно добавляли 2,6-ди-трет-бутил пиридин (3 мл, 13,4 ммоль) и тионилхлорид (0,9 мл, 12,4 ммоль). Круглодонную колбу убирали с охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 45 минут. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ пока pH смеси не доходил до 7. Потом смесь вливали в воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном с получением нескольких фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,87 г, 87%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; полученное m/z - 485,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 0,79 (с, 9H) –0,06 (с, 3H), –0,09 (с, 3H).

Стадия B: метил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Трибромид индия (151 мг, 0,426 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь 7-((6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (730 мг, 1,5 ммоль) и метил триметилсилилдиметилкетенацеталя (1,3 мл, 6,0 ммоль) в дихлорметане (7,5 мл). Через 16 часов добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор NaCl и разделяли полученную двухфазную смесь. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны - этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения, которое содержало примеси других побочных продуктов (406 мг). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки и получения характеристик. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; полученное m/z - 551,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 1 M раствор TBAF в THF (1,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор неочищенного метил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (406 мг) в THF (4 мл). Через 5 минут реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, а органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (колонка SunFire Prep C_{18} OBD, 5 мкМ, 30×250 мм, элюирование ацетонитрил-вода с 0,05% TFA. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (197 мг, 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; полученное m/z - 437,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,60 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,22 (с, 3H).

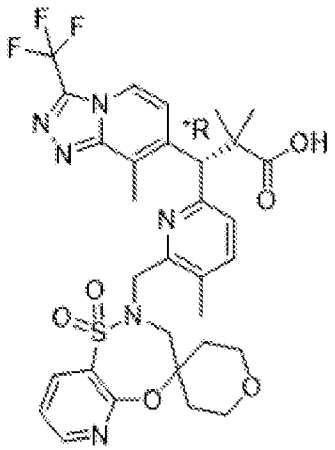
Стадия D: метил 3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (135 мг, 0,587 ммоль) одной частью добавляли в перемешиваемую смесь, содержащую метил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (197 мг, 0,451

ммоль), 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 36, 160 мг, 0,592 ммоль) и трифенилфосфин (151 мг, 0,576 ммоль) в THF (3 мл) и DMF (2 мл). Через 12 часов смесь разделяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, а органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством трех последовательных хроматографических стадий: первая - колоночная флэш-хроматография (гексаны-этилацетат), вторая - колоночная флэш-хроматография (дихлорметан-метанол) и третья - ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge Prep OBD C18, 5 мкм, 50×250 мм, элюент: 20 мМ водный NH_3-ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединение в виде белой пены (250 мг, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,54 (м, 1H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,45 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,68-4,49 (м, 2H), 3,94-3,70 (м, 4H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,80-1,53 (м, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Стадия E: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую метил 3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (250 мг, 0,363 ммоль), 2 М водный раствор гидроксида лития (1,5 мл, 3 ммоль), THF (3 мл) и метанол (3 мл), перемешивали при 60 °C. Через 12 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и доводили pH до 4-5 путем добавления по каплям 1 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом с получением нескольких фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением смеси изомеров 3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (245 мг). Эти изомеры разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (115 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,91-3,69 (м, 4H), 3,65-3,53 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

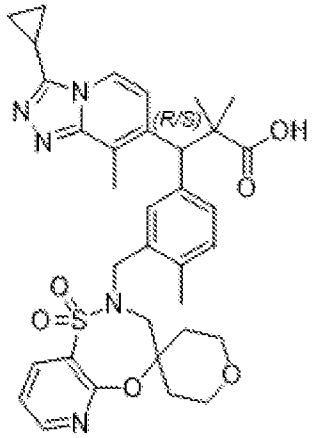
Пример 39: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-

(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (112 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 38, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,56 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 7,78 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,92-3,69 (м, 4H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Пример 40: (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

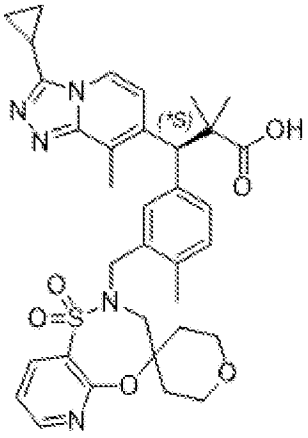


Стадия A: метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 55, 145 мг, 0,36 ммоль); 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 146 мг, 0,54 ммоль) и трифенилфосфина (153 мг, 0,58 ммоль) в THF (2 мл) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (131 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Потом реакционную смесь концентрировали в потоке

азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}N_5O_6S$, 659,3; полученное m/z - 660,4 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. 2 М водный гидроксид лития (0,54 мл, 1,1 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (70 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь, а водный слой экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт (35 мг) очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 646,3 $[M+H]^+$.

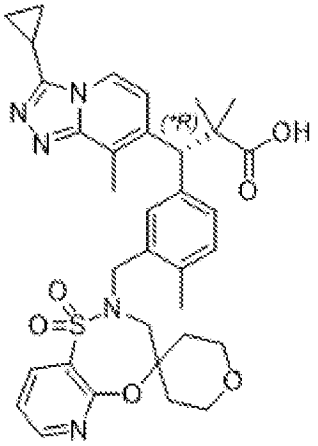
Пример 41: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 40) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralcel OJ-H, 2×25 см, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH с 0,1% диэтиламина) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (11 мг) был обозначен как (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; полученное m/z - 646,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,44 (м, 1H), 8,22-8,17 (м, 1H), 7,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 (д,

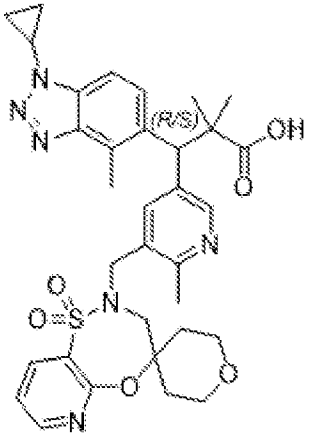
J=7,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,56-4,35 (м, 2H), 4,06-3,92 (м, 2H), 3,67-3,32 (м, 4H), 2,77-2,65 (м, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,59 (д, J=32,5 Гц, 2H), 1,50-1,02 (м, 9H).

Пример 42: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (11 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 41, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; полученное m/z - 646,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,44 (м, 1H), 8,23-8,15 (м, 1H), 7,95-7,78 (м, 1H), 7,26-6,90 (м, 5H), 4,98-4,81 (м, 1H), 4,60-4,33 (м, 2H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,77-3,28 (м, 4H), 2,88-2,53 (м, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,69-1,51 (м, 2H), 1,49-0,95 (м, 9H).

Пример 43: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

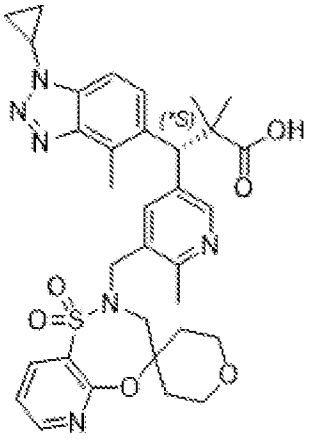


Стадия A: метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 56, 0,68 г, 1,7 ммоль); 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 0,68 г, 2,5 ммоль) и трифенилфосфина (0,70 г,

2,7 ммоль) в THF (16 мл) и DMF (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (0,61 г, 2,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Потом смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,3; полученное m/z - 661,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. 2 М водный гидроксид лития (2,6 мл, 5,2 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (350 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи и потом оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 6. Затем добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь, а водный слой экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). Фракции, которые содержали продукт такой препаративной кислотной ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (241 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; полученное m/z - 647,2 $[M+H]^+$.

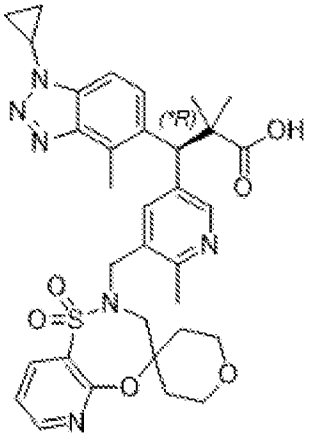
Пример 44: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 43) разделяли

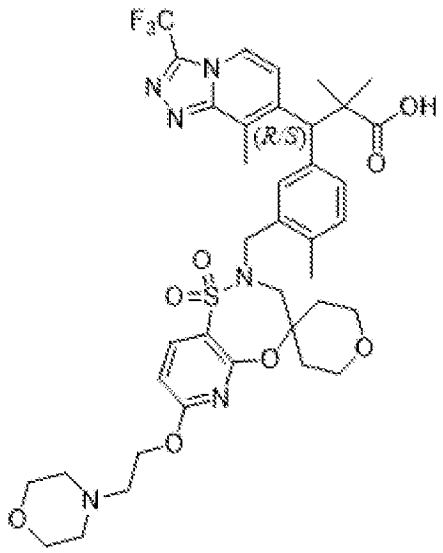
посредством хиральной СФХ (Chiralcel OJ-H, 2×25 см, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH с 0,1% диэтиламина) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (47 мг) был обозначен как (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; полученное m/z - 647,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,43 (м, 2H), 8,23-8,15 (м, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,06-4,94 (м, 1H), 4,62-4,46 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 1H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,69-3,37 (м, 6H), 2,95-2,79 (м, 4H), 2,79-2,67 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,61-1,26 (м, 11H).

Пример 45: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (54 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 44, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; полученное m/z - 647,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=4,5 Гц, 2H), 8,24-8,15 (м, 1H), 7,70-7,53 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,65-4,48 (м, 1H), 4,42-4,26 (м, 1H), 4,14-3,90 (м, 2H), 3,67-3,37 (м, 6H), 2,93-2,36 (м, 8H), 1,63-1,26 (м, 11H).

Пример 46: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



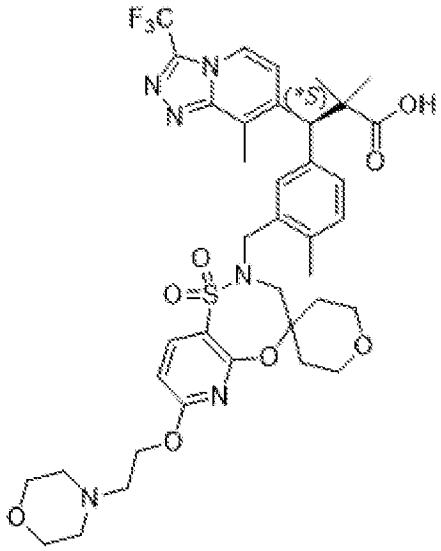
Стадия A: метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 100 мл круглодонную колбу в атмосфере N_2 добавляли метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 48, 630 мг, 1,45 ммоль), 7'-хлор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 68, 618 мг, 2,01 ммоль), трифенилфосфин (561 мг, 2,14 ммоль), тетрагидрофуран (7,5 мл) и DMF (7,5 мл). После получения однородной смеси добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,48 мл, 2,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 1:1 этилацетат/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; полученное m/z - 722,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,47-4,33 (м, 2H), 3,98-3,91 (м,2H), 3,58-3,47 (м, 6H), 3,37-3,33 (м,1H), 2,71 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,70-1,56 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Стадия B: метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В реакционный сосуд в атмосфере N_2 добавляли метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (200 мг, 0,28 ммоль), 2-морфолиноэтан-1-ол (101 μл, 0,83

ммоль), Cs_2CO_3 (271 мг, 0,83 ммоль) и толуол (2,0 мл, заранее продутый N_2 в течение 30 минут). Затем в эту смесь добавляли RockPhos Pd G3 (11,6 мг, 0,014 ммоль) и продували реакционную смесь N_2 в течение дополнительных 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 часов. После этого реакционную смесь охлаждали, разделяли между этилацетатом и водой, а водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 1:10 MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{47}F_3N_6O_8S$, 816,3; полученное m/z - 817,2 $[M+H]^+$.

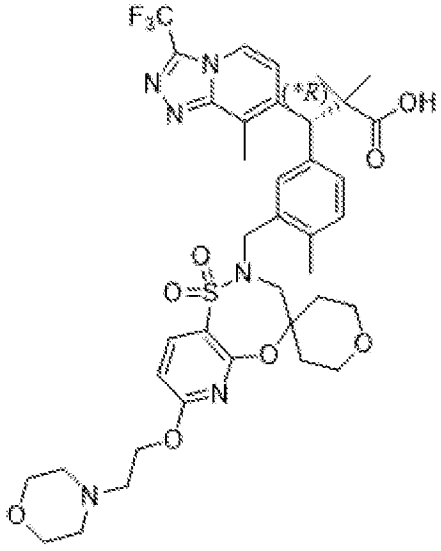
Стадия C: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В колбу добавляли метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (190 мг, 0,23 ммоль), гидроксид лития (2 M, 0,8 мл, 1,6 ммоль), MeOH (1,6 мл), THF (1,6 мл) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, доводили pH до около 4 с помощью 2 M HCl, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: 1:10 MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 21%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; полученное m/z - 803,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,92 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,50-4,30 (м, 4H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,69-3,52 (м, 7H), 3,40 (уш. с, 2H), 2,79-2,68 (м, 6H), 2,56-2,47 (м, 4H), 2,16 (с, 4H), 1,69-1,41 (м, 4H), 1,38 (с, 4H).

Пример 47: (*S) 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь энантиомеров 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 46, 40 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (11 мг) был обозначен как (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; полученное m/z - 803,1 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 4,48-4,38 (м, 3H), 4,04-3,86 (м, 2H), 3,82-3,37 (м, 8H), 2,86 (с, 3H), 2,82-2,75 (м, 2H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,65-1,49 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

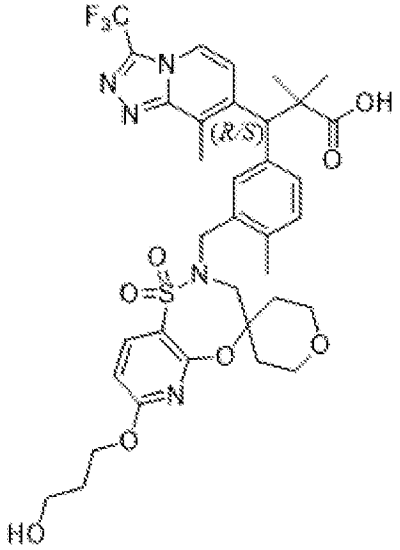
Пример 48: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (12 мг) после разделения изомеров посредством

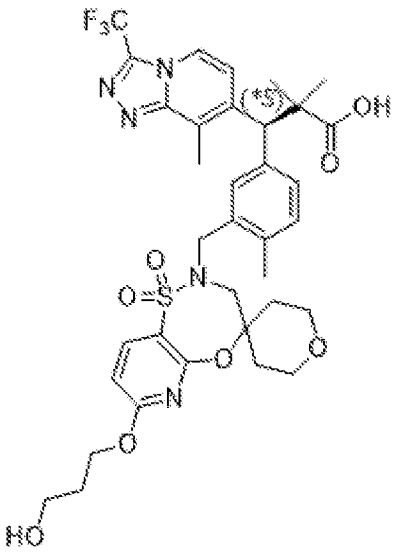
хиральной СФХ, описанного в примере 47, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; полученное m/z - 803,1 $[M+H]^+$.

Пример 49: 3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



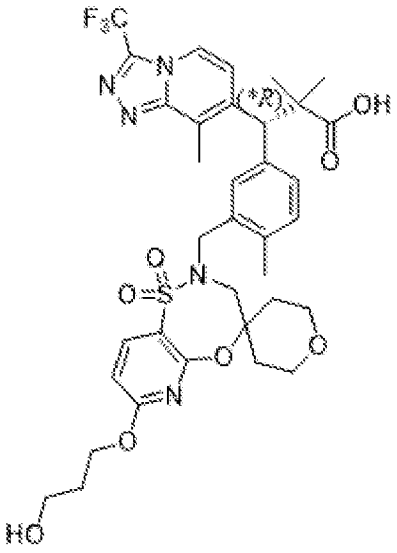
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 30%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 46, при этом использовали 3-((2-(триметилсилил)пропан-2-ил)окси)пропан-1-ол вместо 2-морфолиноэтан-1-ола на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; полученное m/z - 748,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,50-4,32 (м, 4H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,73-3,67 (м, 3H), 3,62-3,35 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,94 (к, J=5,9 Гц, 3H), 1,60-1,52 (м, 3H), 1,45-1,37 (с, 4H), 1,28-1,20 (м, 4H).

Пример 50: (*S) 3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь энантиомеров 3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 49) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 75% CO_2, 25% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (8 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; полученное m/z - 748,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01-7,95 (м, 1H), 7,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,09-6,98 (м, 2H), 6,56-6,52 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,48-4,34 (м, 4H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,75-3,55 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,61-1,45 (м, 3H), 1,37 (с, 4H), 1,27 (с, 3H).

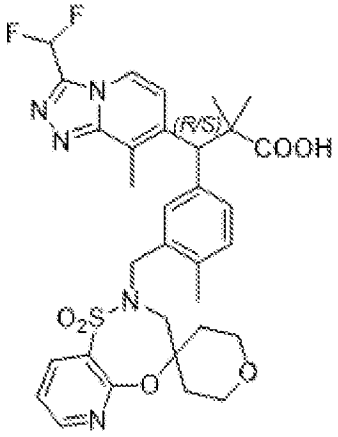
Пример 51: (*R) 3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (9 мг) после разделения изомеров посредством

хиральной СФХ, описанного в примере 50, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; полученное m/z - 748,1 $[M+H]^+$.

Пример 52: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

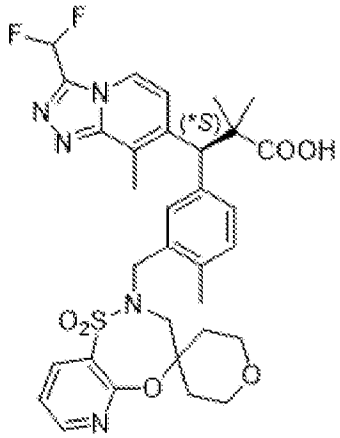


Стадия A: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 2,0 г, 4,8 ммоль), 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 1,6 г, 6,0 ммоль) и трифенилфосфина (1,8 г, 7,1 ммоль) в THF (133 мл) и DMF (13 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (1,9 г, 7,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 93%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; полученное m/z - 670,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. Гидроксид лития (0,65 г, 15,5 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (3,0 г, 3,9 ммоль) в MeOH (25 мл) и воде (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в

течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_6S$, 655,2; полученное m/z - 656,3 $[M+H]^+$.

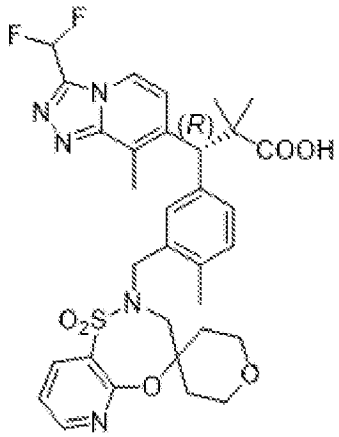
Пример 53: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 52, 2,5 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 30×150 мм, подвижная фаза: 35% этанола, 65% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (1,2 г) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52-8,45 (м, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,15 (м, 5H), 7,12-7,06 (м, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,54-4,43 (м, 2H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,73-3,36 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,64-1,47 (м, 3H), 1,47-1,30 (м, 7H).

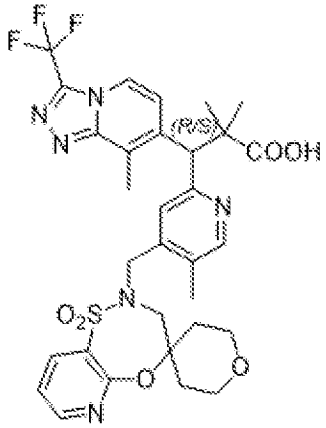
.

Пример 54: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (1,1 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 53, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,46 (м, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,07 (м, 6H), 4,86 (с, 1H), 4,57-4,50 (м, 1H), 4,48-4,40 (м, 1H), 4,06-3,92 (м, 2H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,57-3,36 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,63-1,32 (м, 10H).

Пример 55: (R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

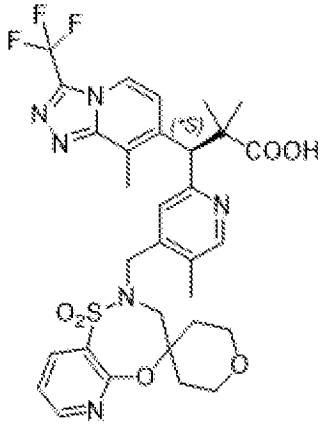


Стадия A: метил 3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор метил 3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 50, 480 мг, 1,1 ммоль); 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 420 мг, 1,55 ммоль), DBAD (372 мг, 1,62 ммоль) и трифенилфосфина (420 мг, 1,60 ммоль) в THF (7,2 мл) и DMF (7,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Потом реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2;

полученное m/z - 689,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (166 мг, 6,92 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (650 мг, 0,94 ммоль) в MeOH (43 мл) и воде (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли EtOAc и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (188 мг, выход 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,51 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,79-3,53 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,76-1,60 (м, 3H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,44-1,33 (м, 6H).

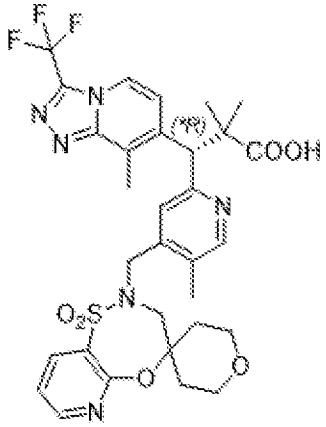
Пример 56: (*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 55, 280 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% смесь EtOH/DCM, 90/10, об./об.) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (54 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,3 $[M+H]^+$.

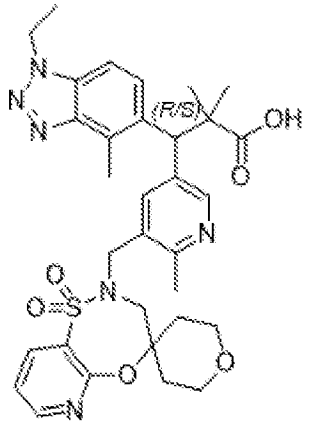
^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,50 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 7,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,74-3,52 (м, 4H), 2,99 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,47-1,34 (м, 7H).

Пример 57: (*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (58 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 56, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,50 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,62-4,52 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 2H), 3,75-3,52 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,75-1,58 (м, 3H), 1,47-1,35 (м, 7H).

Пример 58: (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

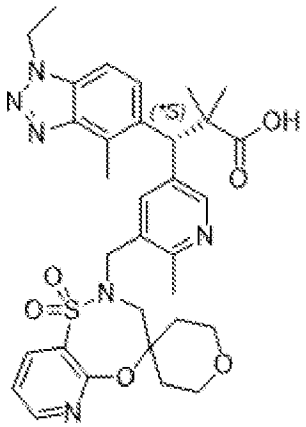


Стадия A: метил 3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 51, 1,5 г, 3,8 ммоль); 2,2',3,3',5,6-

гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 1,3 г, 4,7 ммоль), трифенилфосфина (1,6 г, 6,0 ммоль) и DBAD (1,4 г, 6,1 ммоль) в THF (41 мл) и DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат и экстрагировали водный слой этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 98%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$.

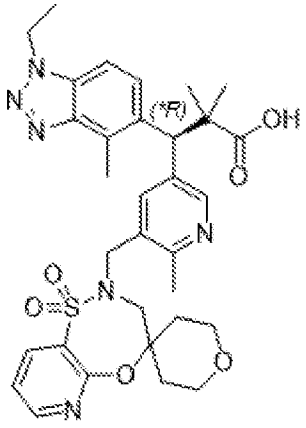
Стадия B: (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Гидроксид лития (0,44 г, 18,5 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (2,4 г, 3,7 ммоль) в MeOH (30 мл), THF (60 мл) и воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 3-4. Добавляли EtOAc и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; полученное m/z - 635,3 $[M+H]^+$.

Пример 59: (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 58, 2,25 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 2×25 см, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (1,01 г) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,47 (м, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,65-4,53 (м, 2H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 2H), 3,60-3,43 (м, 2H), 3,43-3,23 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,57-1,44 (м, 5H), 1,41-1,22 (м, 8H).

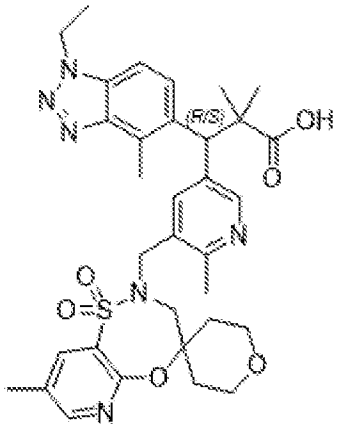
Пример 60: (*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (1,04 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 59, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49-8,44 (м, 1H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,63-4,53 (м, 2H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 2H), 3,59-3,42 (м, 2H), 3,42-3,23 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,56-1,45 (м, 5H), 1,41-1,21 (м, 8H).

Пример 61: (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

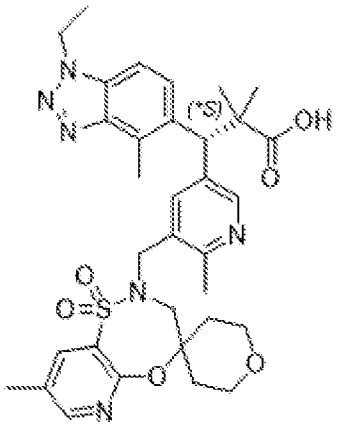


Стадия A: метил 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 51, 1,5 г, 3,8 ммоль); 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 1,3 г, 4,7 ммоль) и трифенилфосфина (1,6 г, 6,0 ммоль) в THF (41 мл) и DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (1,4 г, 6,1 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{43}N_6O_6S$, 662,3; полученное m/z - 663,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (0,45 г, 18,9 ммоль) добавляли в раствор метил 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (2,5 г, 3,8 ммоль) в метаноле (30 мл), THF (60 мл) и воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 6. Затем добавляли DCM и разделяли полученную в результате двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

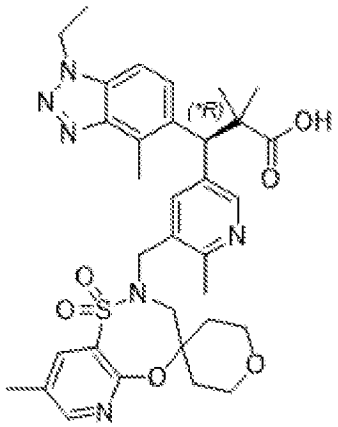
$C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,65 (кд, J=7,1, 3,5 Гц, 2H), 4,52 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,35 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,51 (дд, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,63-1,53 (м, 6H), 1,39-1,33 (м, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (дд, J=12,3, 4,3 Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,20-1,14 (м, 1H).

Пример 62: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



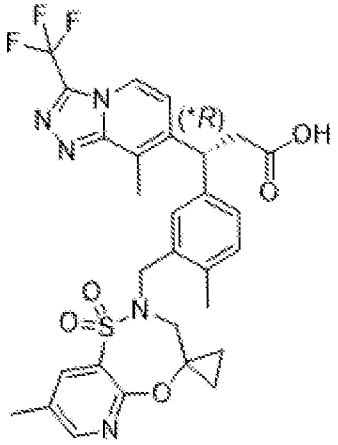
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 61, 2,35 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (1,1 г) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,58 (кд, J=7,0, 5,3 Гц, 2H), 4,46 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,56 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,43 (д, J=21,4 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,39 (с, 4H), 1,27 (дд, J=12,3, 4,3 Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,20-1,14 (м, 1H).

Пример 63: (*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (1,1 г) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 62, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,58 (кд, J=7,0, 5,3 Гц, 2H), 4,46 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,56 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,43 (д, J=21,4 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,39 (с, 4H), 1,27 (дд, J=12,3, 4,3 Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,20-1,14 (м, 1H).

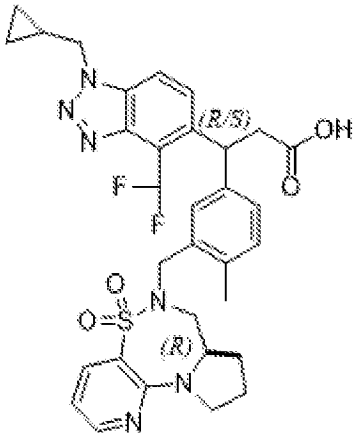
Пример 64: (*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Раствор этил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 27, 240 мг, 0,570 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-5b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 137 мг, 0,570 ммоль) и трифенилфосфина (131 мг, 0,570 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (149 мг, 0,570 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали при пониженном давлении.

Полученный в результате остаток растворяли в THF (2 мл) и добавляли в него NaOH (2 М, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до около 3-4 добавлением 1 М водного раствора HCl. Этот раствор экстрагировали EtOAc (4 мл x 3). В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование 10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 51%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,7, 2,5 Гц, 2H), 7,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 3,57-3,37 (м, 2H), 3,03-2,83 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,09-0,82 (м, 2H), 0,52-0,40 (м, 2H).

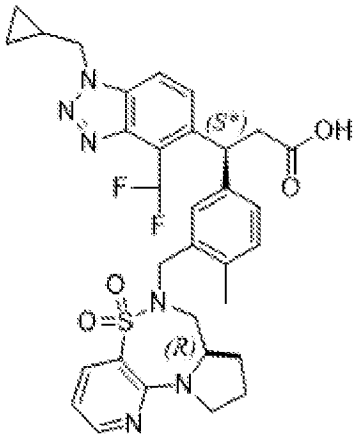
Пример 65: 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (240 мг, 82%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (промежуточное соединение 58) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; полученное m/z - 637,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,27 (м, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,90-7,76 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,57 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 5,40-5,34 (м, 1H), 4,65-4,37 (м, 4H),4,10 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,37-2,97 (м, 3H), 2,94-2,76 (м, 1H), 2,28 (д, J=11,0 Гц, 3H), 2,09-1,44 (м, 3H), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 2H),0,70-

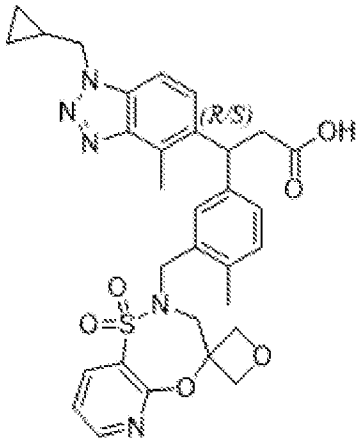
0,59 (м, 2H), 0,53-0,41 (м, 2H).

Пример 66: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 65) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (78 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; полученное m/z - 637,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03-7,75 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,24-7,09 (м, 3H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 5,36 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,59-4,37 (м, 4H), 4,10 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,90-2,73 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,77-1,52 (м, 2H), 1,42-1,20 (м, 2H), 0,68-0,62 (м, 2H), 0,53-0,43 (м, 2H).

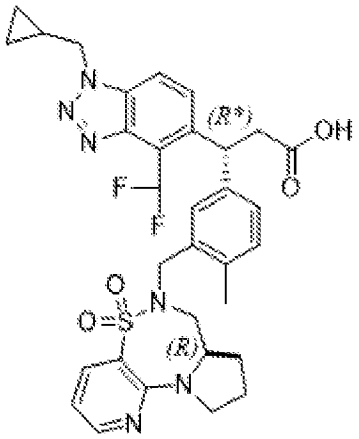
Пример 67: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (190 мг, выход 90%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали 2',3'-

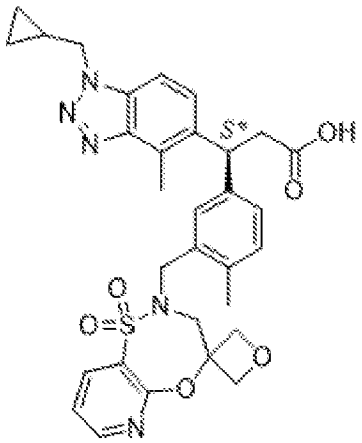
дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2; полученное m/z - 604,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,55 (м, 1H), 8,27-8,24 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 4,92-4,76 (м, 3H), 4,69 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,48 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,44-4,29 (м, 2H), 4,22-4,02 (м, 1H), 4,00-3,76 (м, 2H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,42-1,35 (м, 1H), 0,67-0,60 (м, 2H), 0,50-0,46 (м, 2H).

Пример 68: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



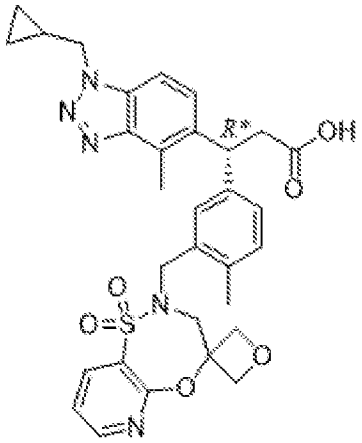
Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 65) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Второй элюируемый изомер (72 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; полученное m/z - 637,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,03-7,75 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,09 (м, 3H), 6,79 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,68-4,35 (м, 4H), 4,10 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,39-3,15 (м, 2H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,87 (т, J=12,7 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,04-1,69 (м, 2H), 1,49 (дд, J=12,4, 6,5 Гц, 1H), 1,42-1,19 (м, 2H), 0,70-0,61 (м, 2H), 0,47 (дт, J=6,1, 4,9 Гц, 2H).

Пример 69: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Изомеры 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 67) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (63 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2; полученное m/z - 604,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,35 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 3H), 4,71 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,16 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 1H), 0,69-0,60 (м, 2H), 0,54-0,45 (м, 2H).

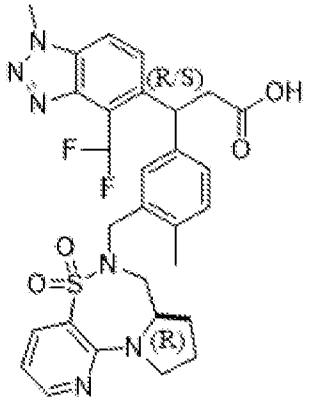
Пример 70: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 67) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (70 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2;

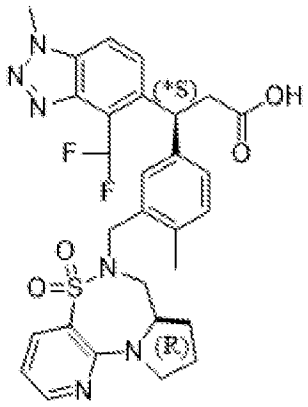
полученное m/z - 604,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,35 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 3H), 4,71 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,16 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 1H), 0,69-0,60 (м, 2H), 0,54-0,45 (м, 2H).

Пример 71: 3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



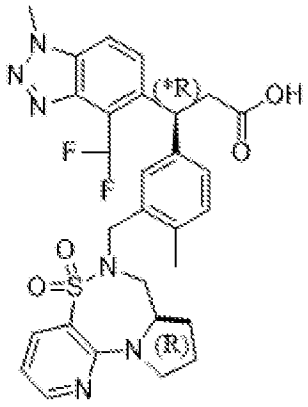
Указанное в заголовке соединение (202 мг, выход 98%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-дифторметил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (промежуточное соединение 60) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,24 (м, 1H), 8,10-8,01 (м, 1H), 8,00-7,72 (м, 1H), 7,53 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,22-7,09 (м, 3H), 6,84-6,74 (м, 1H), 5,38-5,32 (м, 1H), 4,66-4,37 (м, 2H), 4,28 (д, J=3,1 Гц, 3H), 4,18-4,05 (м, 1H), 3,74-3,50 (м, 3H), 3,39-2,97 (м, 3H), 2,92-2,78 (м, 1H), 2,28 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,30-2,10 (м, 2H), 2,03-1,73 (м, 2H), 1,55-1,32 (м, 1H).

Пример 72: (*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 71) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (88 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 -8,24 (м, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 8,00-7,69 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 5,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,38 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,30-4,05 (с, 3H), 3,75-3,50 (м, 2H), 3,25-2,75 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04-1,85 (м, 1H), 1,79-1,52 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 1H), 0,93 (с, 2H).

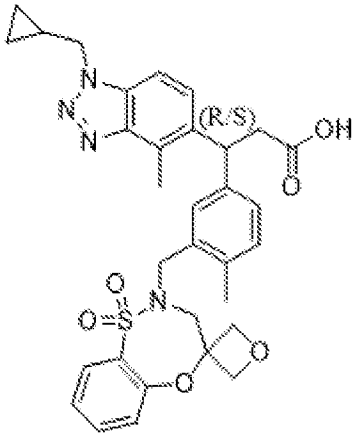
Пример 73: (*R) 3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 71) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (82 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,24 (м, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 8,00-7,69 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,0 Гц, 2H),

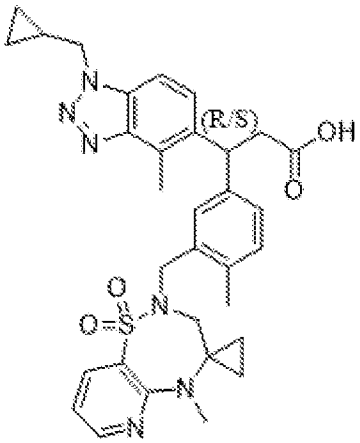
7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 5,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,38 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,30-4,05 (с, 3H), 3,75-3,50 (м, 2H), 3,25-2,75 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04-1,85 (м, 1H), 1,79-1,52 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 1H), 0,93 (с, 2H).

Пример 74: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (360 мг, выход 93%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1'-диоксид (промежуточное соединение 7) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; полученное m/z - 603,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,47-7,20 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,76-4,69 (м, 3H), 4,48 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 4,10-3,70 (м, 3H), 3,14-2,96 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,46-1,34 (м, 1H), 0,70-0,59 (м, 2H), 0,53-0,44 (м, 2H).

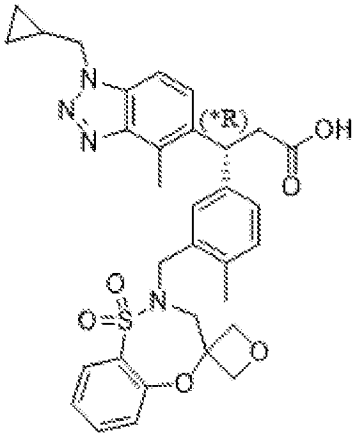
Пример 75: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (351 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали 5'-метил-2',3'-дигидро-5'H-

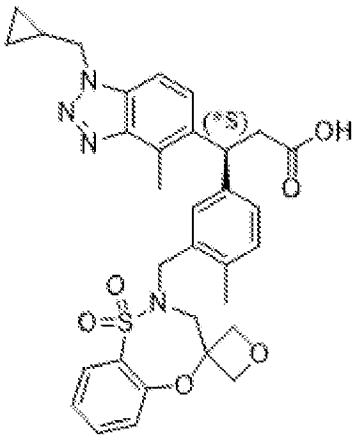
спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 61) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 600,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27-8,22 (м, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,87 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,46 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 1H), 3,24-3,01 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,43-1,13 (м, 2H), 0,96-0,80 (м, 4H), 0,67-0,57 (м, 2H), 0,50-0,43 (м, 2H).

Пример 76: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



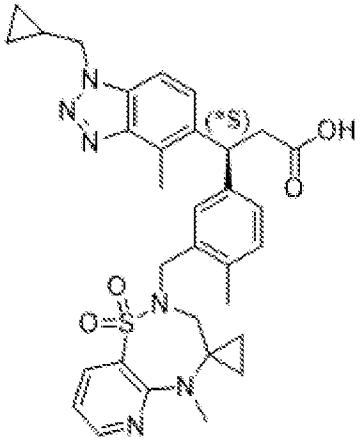
Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 74) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (145 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; полученное m/z - 603,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 4,87 (дд, J=11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,77-4,59 (м, 3H), 4,47 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,11 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,87-3,66 (м, 2H), 3,27-2,79 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,44-1,20 (м, 2H), 0,68-0,59 (м, 2H), 0,51-0,44 (м, 2H).

Пример 77: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 74) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (137 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; полученное m/z - 603,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 4,87 (дд, J=11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,77-4,59 (м, 3H), 4,47 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,11 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,85 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,27-2,79 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,44-1,20 (м, 2H), 0,68-0,59 (м, 2H), 0,51-0,44 (м, 2H).

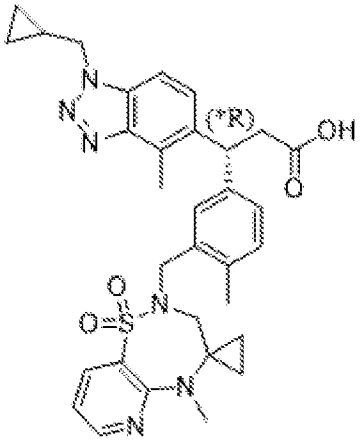
Пример 78: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 75) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (116 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

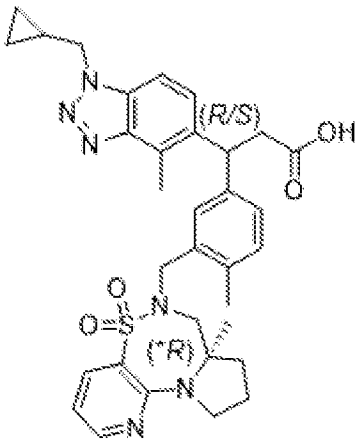
$C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 600,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,90-6,84 (м, 1H), 4,97 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,23-3,02 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,44-1,20 (м, 1H), 0,95-0,79 (м, 4H), 0,68-0,58 (м, 2H), 0,52-0,41 (м, 2H).

Пример 79: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



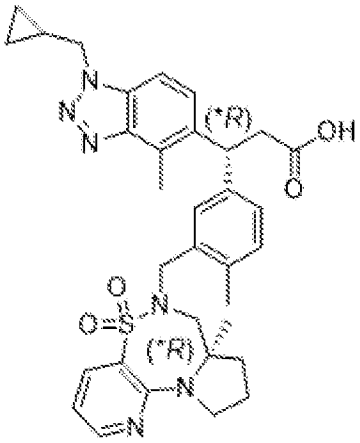
Смесь 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 75) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (134 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 600,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,87 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,27-3,00 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,42-1,22 (м, 1H), 0,91-0,81 (м, 4H), 0,67-0,59 (м, 2H), 0,51-0,42 (м, 2H).

Пример 80: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (260 мг, 88%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали (*R)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 40) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дт, J=4,6, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (ддд, J=7,7, 3,7, 1,9 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,16 (д, J=13,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=6,8, 1,2 Гц, 2H), 6,90 (ддд, J=7,6, 4,8, 1,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,97 (тд, J=7,9, 2,3 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=14,9, 5,9 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=7,1, 4,1 Гц, 2H), 4,27 (дд, J=14,9, 3,0 Гц, 1H), 3,95-3,79 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 2H), 3,25-3,03 (м, 2H), 2,87-2,68 (м, 4H), 2,26 (д, J=5,7 Гц, 3H), 1,89-1,57 (м, 4H), 1,42-1,12 (м, 1H), 0,75 (с, 1,5H), 0,69 (с, 1,5H), 0,67-0,57 (м, 2H), 0,46 (дтд, J=6,9, 4,8, 2,4 Гц, 2H).

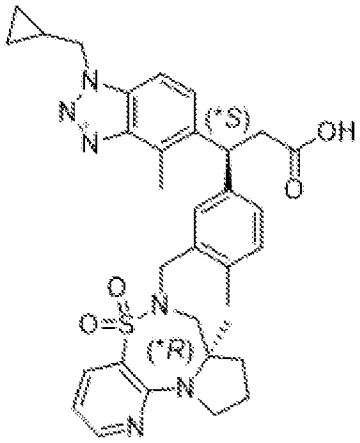
Пример 81: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 80) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (104 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

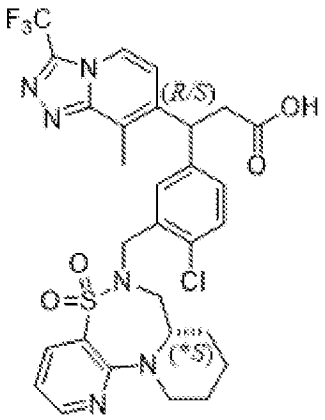
$C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,08-7,05 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,26 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,64-3,27 (м, 2H), 3,20-3,03 (м, 2H), 2,86-2,70 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,40-1,31 (м, 1H), 0,89 (д, J=6,2 Гц, 1H), 0,76 (с, 3H), 0,68-0,57 (м, 2H), 0,54-0,40 (м, 2H).

Пример 82: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 80) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (107 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,08-7,02 (м,2H), 6,90 (дд, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,72 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,97-3,84 (м, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,45-2,93 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,90-1,62 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,70 (с, 3H), 0,66-0,56 (м, 2H), 0,52-0,40 (м, 2H).

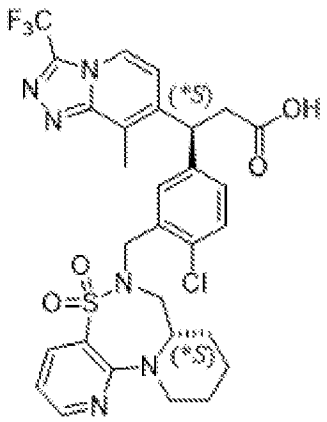
Пример 83: 3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 20 мл флакон в атмосфере N_2 добавляли этил (E)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат (200 мг, 0,67 ммоль, промежуточное соединение 25, стадия A), (2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол (288 мг, 1,07 ммоль), гидроксид калия (41 мг, 0,73 ммоль), диоксан (3,0 мл), воду (1,4 мл) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (48 мг, 0,098 ммоль). Флакон закрывали и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 1:1 этилацетат/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O_3$, 441,1; полученное m/z - 442,1 $[M+H]^+$.

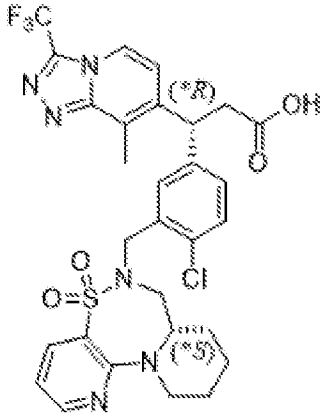
Стадия B: Указанное в заголовке соединение (153 мг, 89%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и (*S)-7,7a,8,9,10-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; полученное m/z - 649,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,28 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,30 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,89-6,79 (м, 2H), 4,95-4,88 (м, 1H), 4,62-4,43 (м, 3H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,54-3,34 (м, 2H), 3,31-2,94 (м, 5H), 1,81-1,70 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 3H), 1,33-1,16 (м, 1H).

Пример 84: (*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 83) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (69 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; полученное m/z - 649,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,28 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,89-6,79 (м, 2H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,62-4,43 (м, 3H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,54-3,34 (м, 2H), 3,31-2,75 (м, 5H), 1,81-1,69 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 3H), 1,33-1,16 (м, 1H).

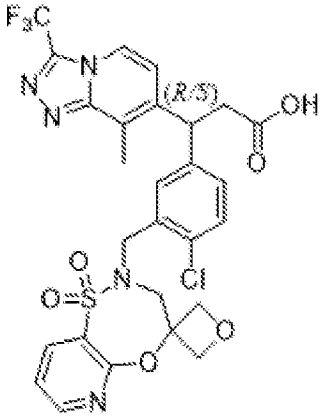
Пример 85: (*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 83) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% MeOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (69 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; полученное m/z - 649,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,28 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,62-4,43 (м, 3H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,54-3,34 (м, 2H), 3,31-2,75 (м,

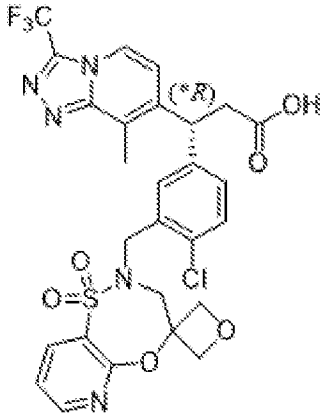
5H), 1,81-1,69 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 3H), 1,33-1,16 (м, 1H).

Пример 86: 3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (68 мг, 22%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 83, стадия A) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 2'3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; полученное m/z - 638,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,80-4,73 (м, 2H), 4,54 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,41-4,36 (м, 2H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,35-2,85 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

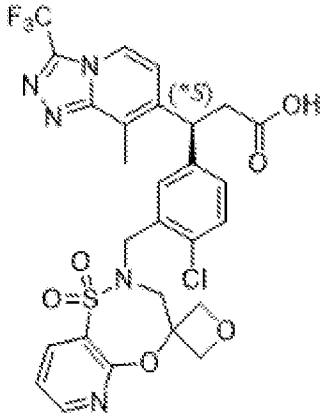
Пример 87: (*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

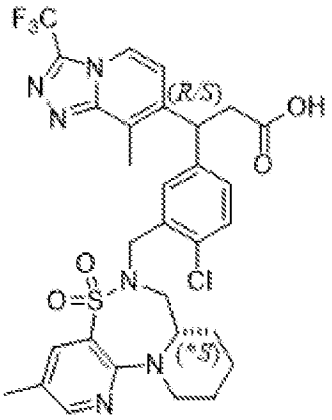
[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 86) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (27 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; полученное m/z - 638,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,79-4,72 (м, 2H), 4,54 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,42-4,33 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,35-2,85 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

Пример 88: (*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



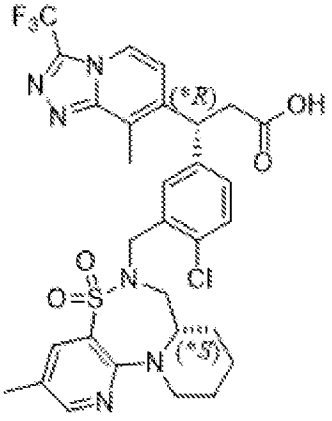
Смесь изомеров 3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 86) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (28 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; полученное m/z - 638,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,79-4,72 (м, 2H), 4,54 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,42-4,33 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,35-2,85 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

Пример 89: 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (51 мг, 31%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 83, стадия A) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 63) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; полученное m/z - 663,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15-8,12 (м, 1H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,30 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,88 (дд, J=7,3, 4,2 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,58-4,37 (м, 3H), 4,21-4,09 (м, 1H), 3,50-3,31 (м, 2H), 3,29-2,94 (м, 3H), 2,80 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,79-1,67 (м, 3H) 1,63-1,45 (м, 3H).

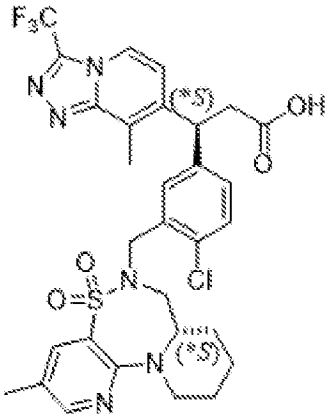
Пример 90: (*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 89) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров.

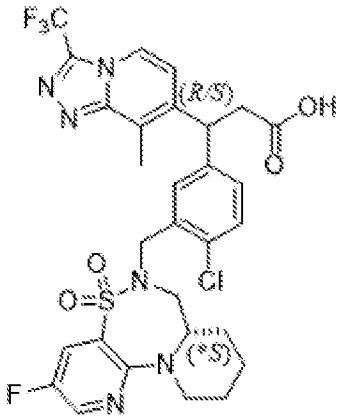
Первый элюируемый изомер (27 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; полученное m/z - 663,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,97-4,90 (м, 1Н), 4,55-4,36 (м, 3Н), 4,20-4,13 (м, 1Н), 3,50-3,30 (м, 2Н), 3,26-3,18 (м, 1Н), 3,11-2,96 (м, 2Н), 2,80 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,79-1,45 (м, 6Н).

Пример 91: (*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



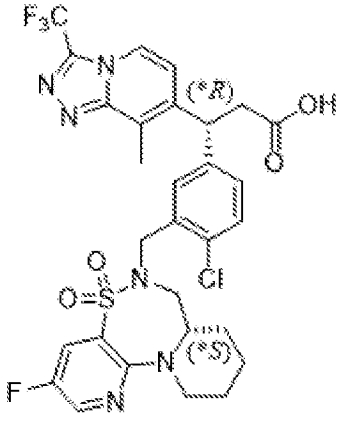
Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 89) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (24 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; полученное m/z - 663,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,97-4,90 (м, 1Н), 4,55-4,36 (м, 3Н), 4,20-4,13 (м, 1Н), 3,50-3,30 (м, 2Н), 3,26-3,18 (м, 1Н), 3,11-2,96 (м, 2Н), 2,80 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,79-1,45 (м, 6Н).

Пример 92: 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (125 мг, 65%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 83, стадия A) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 64) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; полученное m/z - 667,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,06-8,01 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,45 (дд, J=7,8, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 5,02-4,88 (м, 1H), 4,56-4,38 (м, 3H), 4,25-4,40 (м, 1H), 3,52-2,97 (м, 5H), 2,81 (д, J=2,1 Гц, 3H), 1,80-1,70 (м, 3H), 1,68-1,47 (м, 3H).

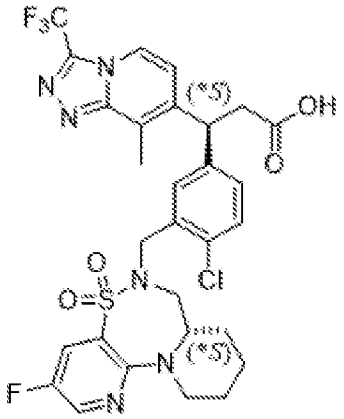
Пример 93: (*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 92) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% i-PrOH) с получением двух диастереомеров.

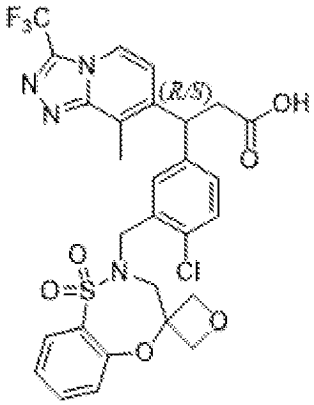
Первый элюируемый изомер (70 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; полученное m/z - 667,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,06 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 5,04-4,88 (м, 1Н), 4,52-4,43 (м, 3Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 3,50-3,38 (м, 2Н), 3,30-3,00 (м, 3Н), 2,82 (с, 3Н), 1,81-1,69 (м, 3Н), 1,68-1,47 (м, 3Н).

Пример 94: (*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



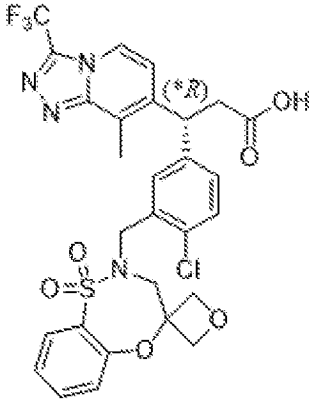
Смесь 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 92) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% i-PrOH) с получением двух диастереомеров. Второй элюируемый изомер (55 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; полученное m/z - 667,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,08 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1Н), 6,88 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,94 (дд, J=8,8, 6,8 Гц, 1Н), 4,57-4,38 (м, 3Н), 4,19 (дт, J=13,2, 4,7 Гц, 1Н), 3,50-3,32 (м, 2Н), 3,25 (ддд, J=13,7, 9,5, 4,7 Гц, 1Н), 3,16-2,99 (м, 2Н), 2,82 (с, 3Н), 1,74 (дд, J=9,5, 4,2 Гц, 3Н), 1,65-1,47 (м, 3Н).

Пример 95: 3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3Н)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (120 мг, 84%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 83, стадия A) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 7) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; полученное m/z - 637,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,70-4,64 (м, 2H), 4,58-4,40 (м, 2H), 4,37-4,33 (м, 2H), 3,95-3,81 (м, 2H), 3,18-2,96 (м, 2H), 2,78 (с, 3H).

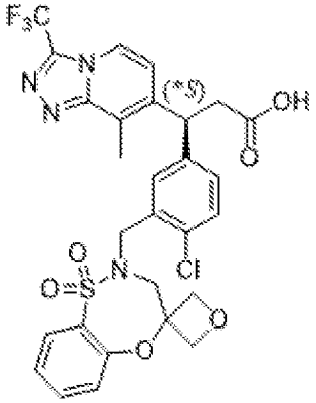
Пример 96: (*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 95) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (44 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная

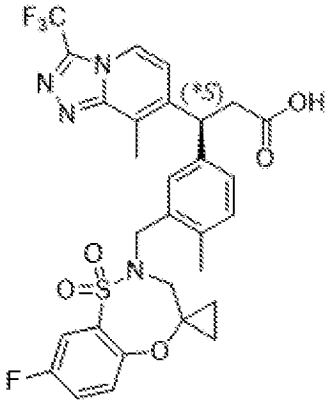
для $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; полученное m/z - 637,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,54-4,34 (м, 4H), 3,95-3,82 (м, 2H), 3,16-2,93 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

Пример 97: (*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



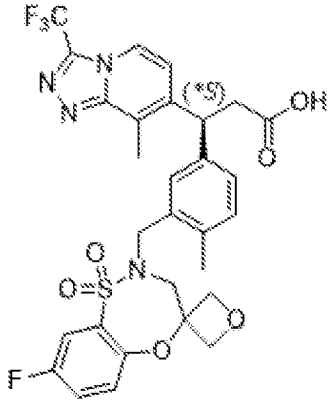
Смесь изомеров 3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 95) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (40 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; полученное m/z - 637,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,54-4,34 (м, 4H), 3,95-3,82 (м, 2H), 3,16-2,93 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

Пример 98: (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (531 мг, 89%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 8-фтор-2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,1'-циклопропан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 65) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}F_4N_4O_5S$, 618,2; полученное m/z - 619,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,22-7,03 (м, 4H), 6,94 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,22-2,97 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,51-0,41 (м, 2H).

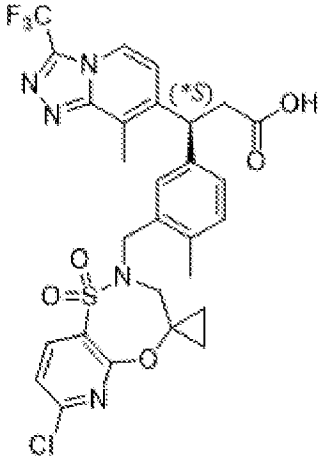
Пример 99: (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (123 мг, 43%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 8-фтор-2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 66) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}F_4N_4O_6S$, 634,2; полученное m/z - 635,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,3, 3,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 4,85 (дд, J=10,4, 5,9 Гц, 1H), 4,70 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 2H), 4,59 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,34-4,20 (м, 3H), 3,92-3,68 (м, 2H), 3,11-2,92 (м, 2H), 2,72 (м, 3H), 2,27 (с, 3H).

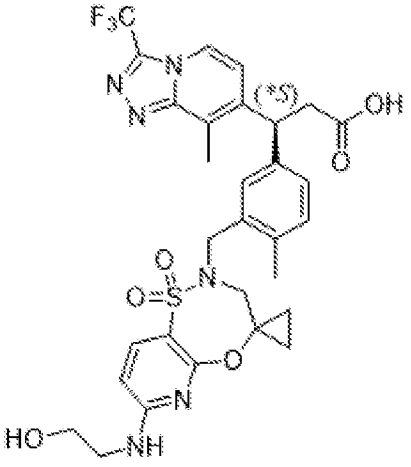
Пример 100: (*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



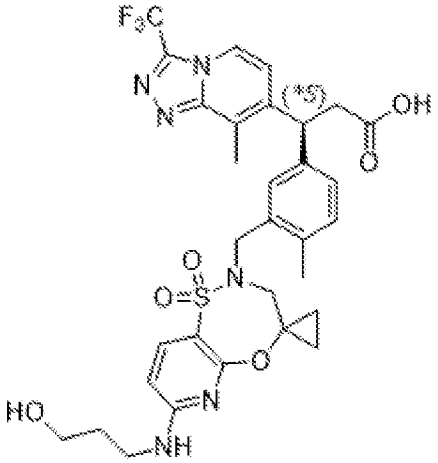
Указанное в заголовке соединение (212 мг, 76%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали метил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 7'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 67) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; полученное m/z - 636,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,01 (дд, J=16,1, 7,3 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,26-1,19 (м, 2H), 0,68-0,59 (м, 2H).

Пример 101: (*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксиэтил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



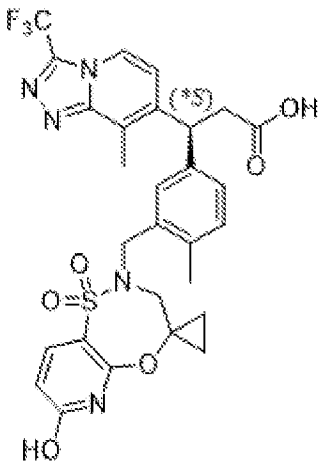
Флакон наполняли (*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислотой (50 мг, 0,079 ммоль, пример 100), 2-аминоэтан-1-олом (29 мг, 0,47 ммоль) и DMSO (0,5 мл). Флакон нагревали при 130°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали, разводили 1,0 мл метанола и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-70% MeCN - вода с 20 мМ NH_4OH) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (23 мг, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_6S$, 660,2; полученное m/z - 661,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,15 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,11-6,99 (м, 3H), 6,34 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,73 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,03 (к, J=14,4 Гц, 2H), 3,44 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,35-3,18 (м, 5H), 2,98 (дд, J=7,8, 3,0 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 0,85 (с, 2H), 0,44 (с, 2H).

Пример 102: (*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксипропил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



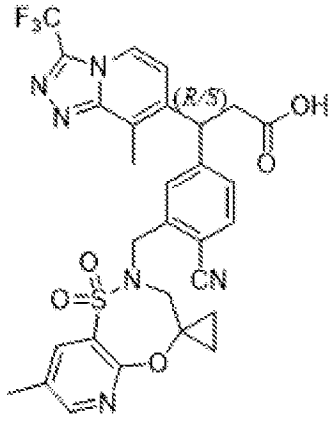
Указанное в заголовке соединение (11 мг, 21%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 101, при этом использовали 3-аминопропан-1-ол вместо 2-аминоэтан-1-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H) 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,27 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,92 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,50-3,46 (м, 4H), 3,09 (дд, J=15,9, 6,9 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=15,8, 8,6 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,22-1,16 (м, 2H), 0,53 (с, 2H).

Пример 103: (*S)-3-(3-((7'-гидрокси-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Флакон наполняли (*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислотой (50 мг, 0,079 ммоль, пример 100), этан-1,2-диолом (29 мг, 0,47 ммоль), карбонатом цезия (38 мг, 0,12 ммоль) и DMSO (0,5 мл). Флакон нагревали при 130°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали, разводили 1,0 мл метанола и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода с 20 мМ NH_4OH, градиент от 5:95 до 70:30) с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,1; полученное m/z - 618,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,05 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,46 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,11 (дд, J=15,9, 7,3 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=15,9, 8,3 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H), 0,68-0,61 (м, 2H).

Пример 104: 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



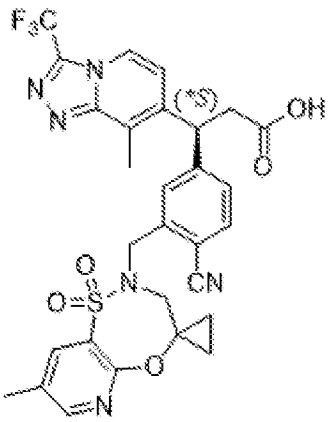
Стадия A: этил 3-(4-хлор-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (150 мг, 18%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали

этил 3-(4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 83, стадия A) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}ClF_3N_5O_5S$, 663,1; полученное m/z - 664,0 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло-4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В сосуд высокого давления на 9 мл с завинчивающейся крышкой в атмосфере N_2 добавляли этил 3-(4-хлор-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (150 мг, 0,23 ммоль), цианид цинка (53 мг, 0,45 ммоль), X-Phos (22 мг, 0,046 ммоль), порошок цинка (6 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (21 мг, 0,023 ммоль) и DMA (2,0 мл). Через эту смесь барботировали N_2 в течение 20 мин, а потом ее нагревали при 110°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в насыщенный бикарбонатный раствор и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 30:10) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; полученное m/z - 665,0 $[M+H]^+$.

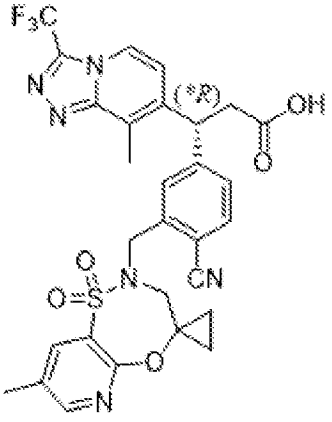
Стадия C: 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (43 мг, 90%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали этил 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло-4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропаноата на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,0 $[M+H]^+$.

Пример 105: (*S)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 104) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (17,5 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (с, 1H), 8,09-8,00 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,90-3,50 (м, 2H), 3,23-2,97 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,30-1,19 (м, 2H), 0,80-0,72 (м, 2H).

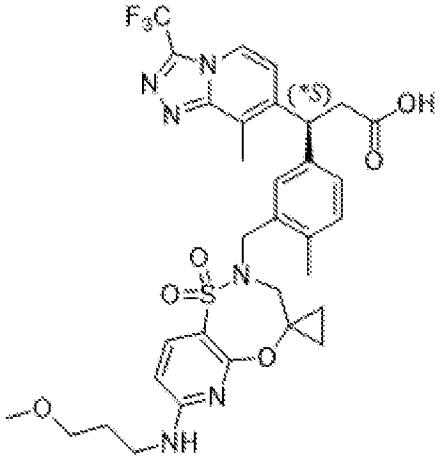
Пример 106: (*R)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 104) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Второй элюируемый изомер (10,4 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (с, 1H), 8,09-8,00 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,90-3,50 (м, 2H), 3,23-2,97 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,43 (с,

3H), 1,30-1,19 (м, 2H), 0,80-0,72 (м, 2H).

Пример 107: (*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

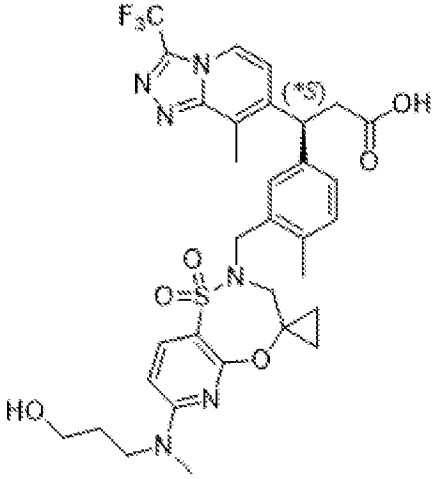


Стадия A: этил (*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Флакон наполняли этил (*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноатом (50 мг, 0,075 ммоль, пример 100), 3-метоксипропан-1-амином (40 мг, 0,45 ммоль) и DMSO (0,5 мл). Флакон закрывали, потом нагревали до 110°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:100 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_3N_6O_6S$, 716,3; полученное m/z - 717,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 20 мл флакон добавляли этил (*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (54 мг, 0,075 ммоль), THF (1,0 мл), 1 M NaOH (1,0 мл) и этанол (0,1 мл). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч с последующим доведением pH до 3-5. Затем реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали

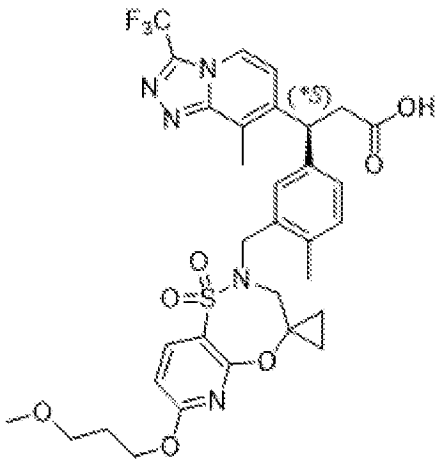
несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,16-7,09 (м, 2Н), 7,02 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1Н), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 6,23 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 4,95 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 4,33 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 4,24 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 3,48 (т, J=5,7 Гц, 3Н), 3,34 (с, 4Н), 3,16 (дд, J=15,9, 7,0 Гц, 1Н), 3,03 (дд, J=15,9, 8,6 Гц, 1Н), 2,84 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,91-1,84 (м, 2Н), 1,30-1,23 (м, 3Н), 1,10-1,05 (м, 1Н), 1,02-0,93 (м, 1Н), 0,50-0,44 (м, 1Н), 0,42-0,37 (м, 1Н).

Пример 108: (*S)-3-(-3-((7'-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (44 мг, 86%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали 3-(метиламино)пропан-1-ол вместо 3-метоксипропан-1-амина на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 6,35 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 4,31 (с, 2Н), 3,71-3,66 (м, 2Н), 3,55-3,38 (м, 4Н), 3,16 (дд, J=16,0, 7,4 Гц, 1Н), 3,06-2,95 (м, 4Н), 2,82 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н) 1,82-1,72 (м, 2Н), 1,30 -1,24 (м, 2Н), 1,16-1,10 (м, 2Н), 0,57-0,48 (м, 2Н).

Пример 109: (*S)-3-(-3-((7'-((3-метоксипропокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

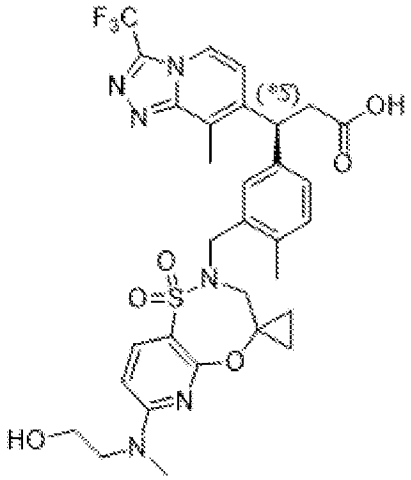


Стадия A: этил (*S)-3-(-3-((7'-((3-метоксипропокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 9 мл флакон с завинчивающейся крышкой в атмосфере азота добавляли (*S)-3-(-3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (100 мг, 0,15 ммоль, пример 100), пропан-1,3-диол (27 мг, 0,3 ммоль), карбонат цезия (103 мг, 0,32 ммоль), RockPhos Pd G3 (6,3 мг, 0,007 ммоль) и толуол (1,0 мл). Через реакционную смесь барботировали азот в течение 10 мин, а затем ее нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, разделяли между этилацетатом/водой и экстрагировали водный слой этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:100 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 28%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7S$, 717,2; полученное m/z - 718,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(-3-((7'-((3-метоксипропокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 20 мл сцинтилляционный флакон добавляли этил (*S)-3-(-3-((7'-((3-метоксипропокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (30 мг, 0,042 ммоль), THF (0,6 мл), 1 M NaOH (0,6 мл) и этанол (0,06 мл). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч с последующим доведением pH до 3-5. Затем реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_7S$, 689,2; полученное m/z - 690,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д,

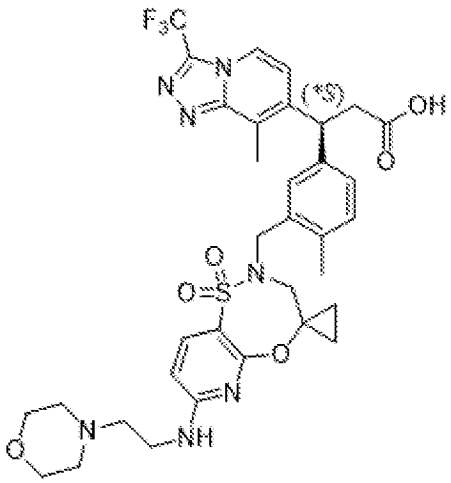
J=8,4 Гц, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,36 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,53 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,45-1,10 (м, 2H), 0,97-0,75 (м, 2H), 0,57 (уш. с, 2H).

Пример 110: (*S)-3-(-3-((7'-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



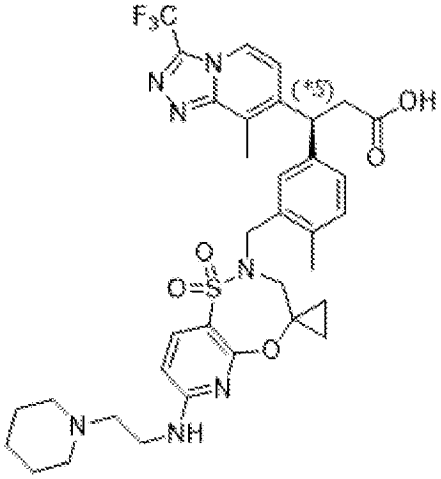
Указанное в заголовке соединение (36 мг, 97%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали 2-(метиламино)этан-1-ол вместо 3-метоксипропан-1-амина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,87-3,83 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,18-3,12 (м, 4H), 3,00 (дд, J=16,1, 8,4 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,54-0,45 (м, 2H).

Пример 111: (*S)-3-(4-метил-((7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (69 мг, 93%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали 2-морфолиноэтан-1-амин вместо 3-метоксипропан-1-амина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{38}F_3N_7O_6S$, 729,2; полученное m/z - 730,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,62-6,50 (м, 1H), 6,00-5,90 (м, 1H), 4,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,75-3,70 (м, 4H), 3,52-3,37 (м, 4H), 3,12 (дд, J=15,9, 8,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, J=15,9, 7,4 Гц, 1H), 2,83-2,60 (м, 9H), 2,28 (с, 3H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,49-0,43 (м, 2H).

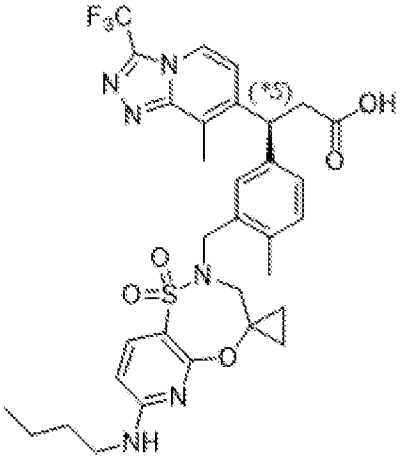
Пример 112: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (65 мг, 84%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амин вместо 3-метоксипропан-1-амина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{40}F_3N_7O_5S$, 727,2; полученное m/z - 728,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,74 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H),

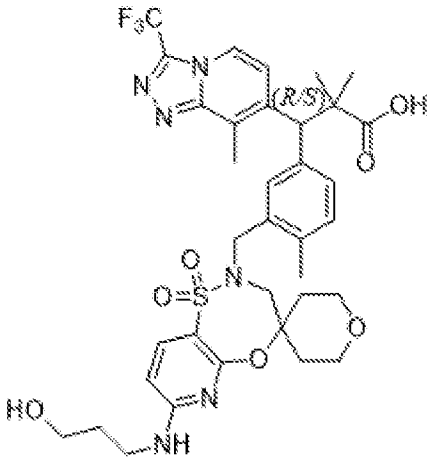
3,35-3,23 (м, 4H), 3,14 (дд, J=15,8, 7,1 Гц, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 4H), 1,74-1,65 (м, 2H), 1,42-1,27 (м, 2H), 1,03-0,88 (м, 4H), 0,52-0,40 (м, 2H).

Пример 113: (*S)-3-(3-((7'-(бутиламино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (35 мг, 91%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали бутан-1-амин вместо 3-метоксипропан-1-амина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_5S$, 672,2; полученное m/z - 673,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,95 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,26 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,43 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,28 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,19-3,06 (м, 3H), 2,97 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,58-1,47 (м, 2H), 1,39-1,27 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 1H), 1,02-0,95 (м, 1H), 0,90-0,82 (м, 4H), 0,48-0,28 (м, 2H).

Пример 114: 3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

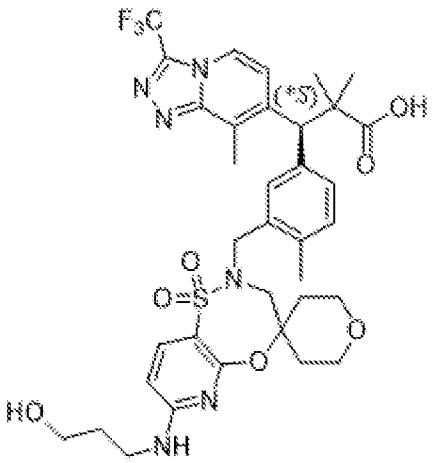


Стадия A: метил-3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (133 мг, 100%) получили в условиях, аналогичных описанным в примере 107, при этом использовали 3-аминопропан-1-ол вместо 3-метоксипропан-1-амина и метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 69) вместо этил (*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 100) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,3 $[M+H]^+$.

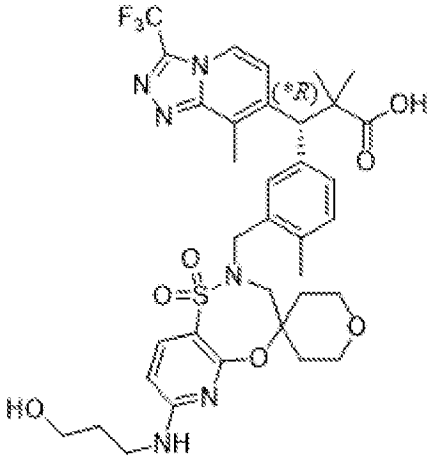
Стадия B: 3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 20 мл сцинтилляционный флакон добавляли метил-3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (133 мг, 0,18 ммоль), LiOH (2,0 М раствор в воде, 0,6 мл, 1,2 ммоль), MeOH (1,2 мл) и воду (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали до 75 °C в течение 6 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры и доводили pH до ~ 4 с помощью 2 М HCl. Затем смесь дополнительно разводили водой и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; полученное m/z - 747,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,51 (уш. с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,47-4,31 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,71-3,24 (м, 8H), 2,74 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,79-1,41 (м, 5H), 1,37 (с, 3H), 1,32-1,25 (м, 4H), 1,22-1,17 (м, 1H).

Пример 115: (*S)-3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 114) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak IC 5 μM, 250×21,2 мм, 65% CO_2, 35% MeOH). Первый элюируемый изомер (14 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; полученное m/z - 747,5 $[M+H]^+$.

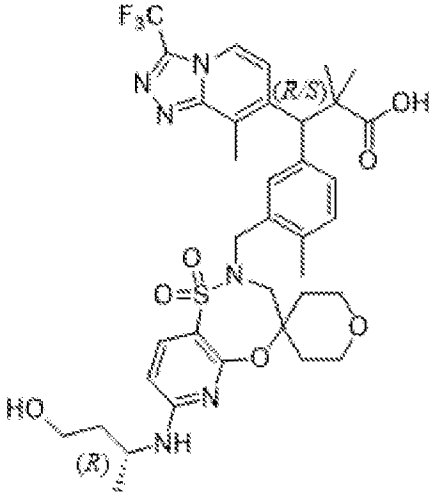
Пример 116: (*R)-3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((7'-((3-гидроксипропил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 115) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak IC 5 μM, 250×21,2 мм, 65% CO_2, 35% MeOH). Второй элюируемый изомер (19 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; полученное m/z - 747,0 $[M+H]^+$.

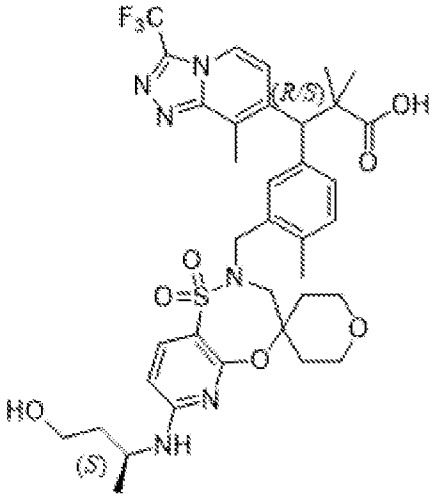
Пример 117: 3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (110 мг, 86%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (R)-3-аминобутан-1-ол вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (дд, J=7,3, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1,5H), 7,13 (д, J=2,1 Гц, 0,5H), 7,08 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 0,5H), 7,05-6,95 (м, 1,5H), 6,15 (дд, J=11,4, 8,5 Гц, 1H), 4,98 (уш. с, 1H), 4,82 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 4,07 (уш. с, 1H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,69-3,38 (м, 5H), 3,12 (с, 1H), 2,74 (д, J=6,6 Гц, 3H), 2,19 (д, J=2,1 Гц, 3H), 1,87 (уш. с, 1H), 1,74-1,38 (м, 4H), 1,37-1,33 (м, 3H), 1,30-1,10 (м, 8H).

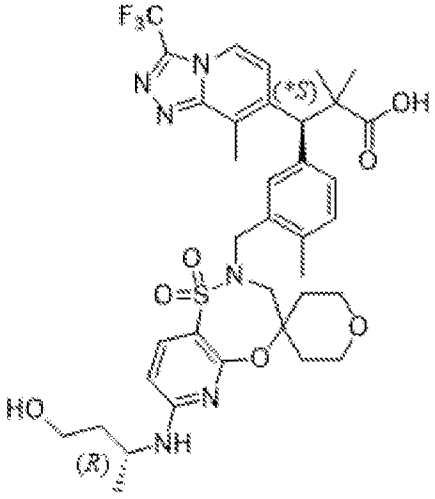
Пример 118: 3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (110 мг, 86%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (S)-3-аминобутан-1-ол вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

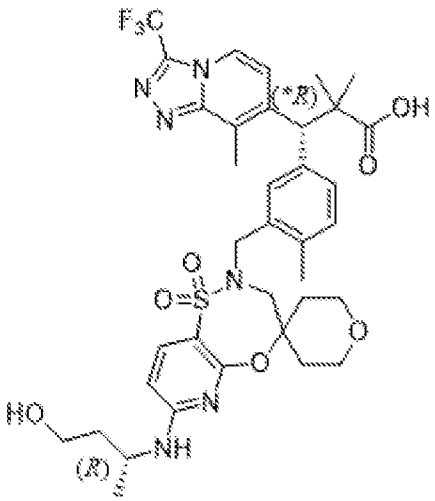
$C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1,5H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 0,5H), 7,08 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 0,5H), 7,06-6,98 (м, 1,5H), 6,15 (дд, J=10,9, 8,6 Гц, 1H), 5,00 (уш. с, 1H), 4,82 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 2H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,68-3,39 (м, 5H), 3,16 (уш. с, 1H), 2,74 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,19 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,87 (уш. с, 1H), 1,73-1,41 (м, 4H), 1,36 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,30-1,13 (м, 8H).

Пример 119: (*S)-3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



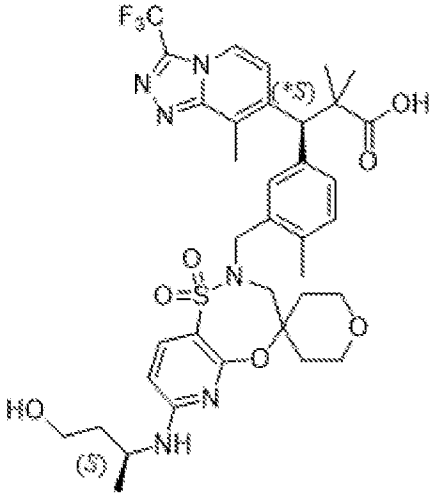
Смесь изомеров 3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 117) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH). Первый элюируемый изомер (31 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$.

Пример 120: (*R)-3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



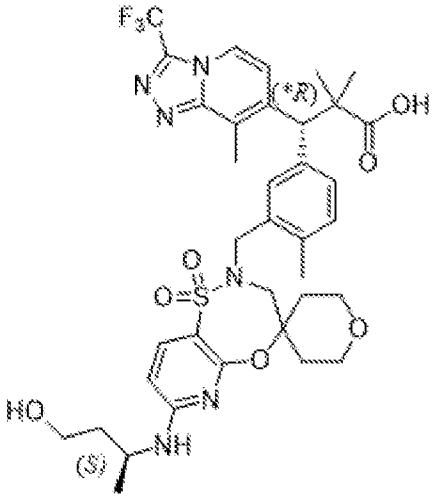
Смесь изомеров 3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 117) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH). Второй элюируемый изомер (31 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$.

Пример 121: (*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



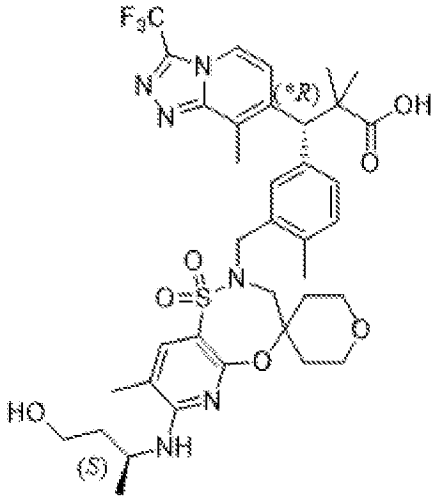
Смесь изомеров 3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 118) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH). Первый элюируемый изомер (36 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$.

Пример 122: (*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 118) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 25*2мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH). Второй элюируемый изомер (31 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$.

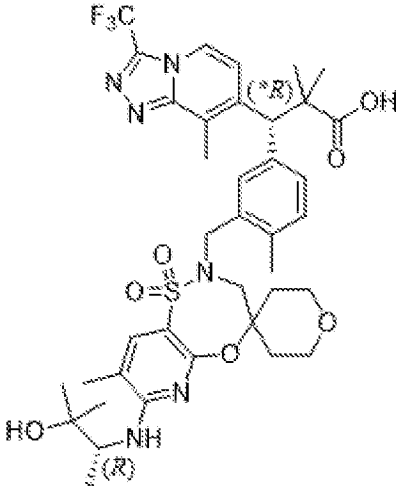
Пример 123: (*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (76 мг, 87%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (S)-3-аминобутан-1-ол вместо 3-аминопропан-1-ола и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 36) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_3N_6O_7S$, 774,3; полученное m/z - 775,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,47-4,31 (м, 3H), 3,95-3,68 (м, 3H), 3,66-3,44 (м, 4H), 3,07 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,71-1,48 (м, 3H), 1,44-1,39 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,31-1,23 (м, 6H) 1,20-1,13 (м, 2H).

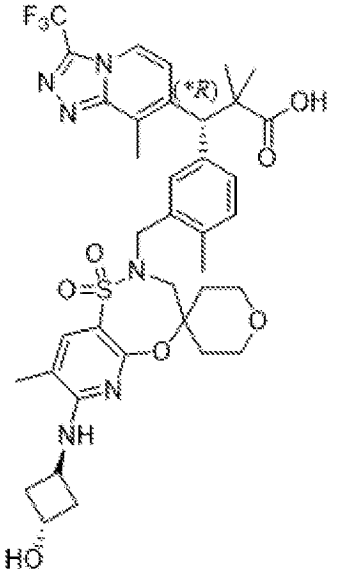
Пример 124: (*R)-3-(3-((7'-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (113 мг, 69%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 36). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}F_3N_6O_7S$, 788,3; полученное m/z - 789,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,42 (с, 1H), 8,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,73 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,31 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,79-3,58 (м, 2H), 3,35 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,01 (с,

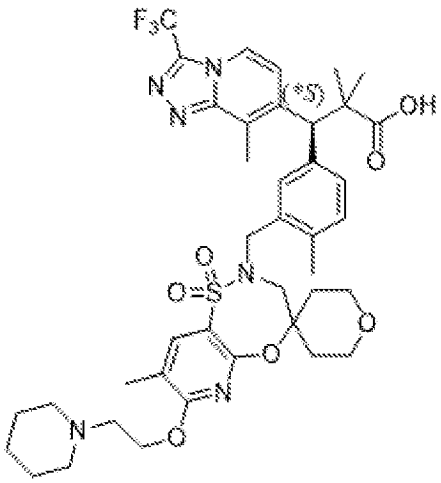
3H), 1,42 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,30-1,13 (м, 9H), 1,10-0,97 (м, 9H).

Пример 125: (*R)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (61 мг, 50%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (1s,3s)-3-аминоциклобутан-1-ол вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 36). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; полученное m/z - 773,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,00 (уш. с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,51-4,17 (м, 5H), 3,81-3,72 (м, 3H), 3,60-3,10 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,21-2,13 (м, 5H), 2,08 (с, 3H), 1,46 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,30-1,16 (м, 8H).

Пример 126: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

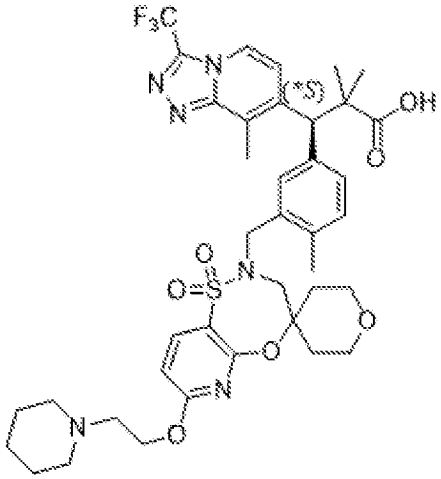


Стадия A: Бензил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этиокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноат. Указанное в заголовке соединение (130 мг, 59%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 17) вместо этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A) и 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39) на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{47}H_{55}F_3N_6O_7S$, 904,4; полученное m/z - 905,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Бензил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этиокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноат (85 мг, 0,09 ммоль) растворяли в метаноле (3,0 мл) и непрерывно пропускали через проточную систему гидрогенизации с 20% $Pd(OH)_2$ на углеродном картридже со скоростью потока 1,0 мл/мин и температурой 50°C в течение 20 минут. Элюент из проточной системы для гидрогенизации собирали в 20 мл сцинтилляционный флакон и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток сушили в вакуумной печи при 60°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; полученное m/z - 815,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,48-4,41 (м, 3H),

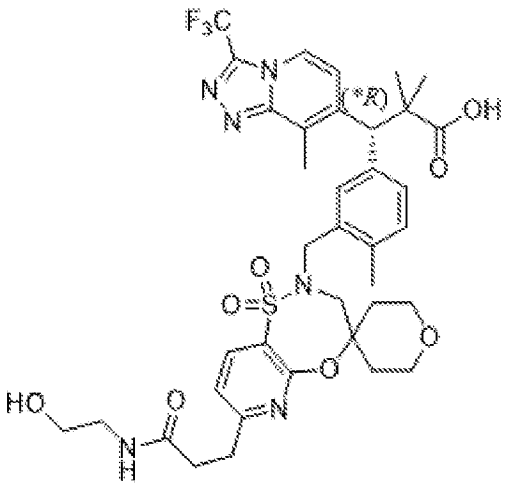
4,36-4,28 (м, 1H), 3,80-3,68 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 7H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,56-1,45 (м, 6H), 1,42-1,22 (м, 11H).

Пример 127: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (130 мг, 83%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; полученное m/z - 801,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98-7,93 (м, 2H), 7,27 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,52-4,31 (м, 4H), 3,92-3,79 (м, 2H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,43-3,23 (м, 2H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 6H), 2,19 (с, 3H), 1,95 (с, 2H), 1,62-1,41 (м, 6H), 1,40-1,20 (м, 9H).

Пример 128: (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



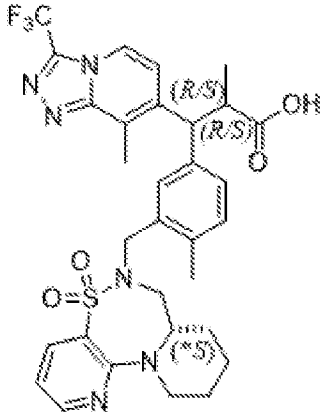
Стадия A: (*R)-3-(2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановая кислота. метил (*R)-3-(3-((7'-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноат (100 мг, 0,12 ммоль, промежуточное соединение 74) добавляли в 20 мл сцинтилляционный флакон и растворяли в 1:1 растворе DCM/TFA (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 1:1 DCM/MeCN и удаляли растворитель при пониженном давлении. Этот процесс повторяли дважды, а конечный остаток сушили в течение ночи при 60°C в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, выход 116%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$, 760,2; полученное m/z - 761,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 15 мл круглодонную колбу в атмосфере N_2 добавляли (*R)-3-(2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановую кислоту (118 мг, 0,16 ммоль), DMF (2,0 мл), TEA (0,07 мл) и HATU (88 мг, 0,23 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением этаноламина (28 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при к. т., затем вливали в насыщенный бикарбонатный раствор и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/DCM, градиент от 0:100 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; полученное m/z -

803,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 20 мл сцинтилляционный флакон добавляли метил (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (60 мг, 0,07 ммоль), метанол (1,0 мл), THF (1,0 мл), водный раствор LiOH (0,34 мл, 2 М) и воду (0,34 мл). Эту смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., доводили pH до ~ 4,0 с помощью 1 H HCl и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1:1 MeOH/DMSO и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент, MeCN/вода с 20 мМ NH_4OH, градиент от 5:95 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_8S$, 788,3; полученное m/z - 789,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,50 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 4H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,63 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,45 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,35 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,53-3,34 (м, 5H), 3,34-3,27 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,51-1,21 (м, 11H).

Пример 129: 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

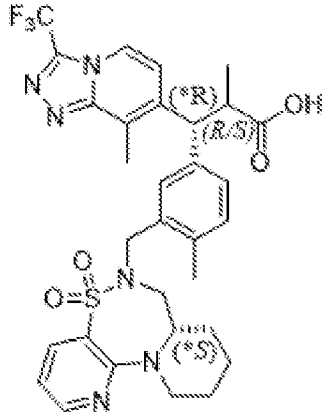


Стадия A: этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 25 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (475 мг, 0,72

ммоль) и THF (9 мл). Смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям LDA (0,43 мл, 2,0 М раствор в THF/гептан/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C в реакционную смесь добавляли чистый MeI (0,09 мл, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -78 °C, затем гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и оставляли нагреваться до к. т. Смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны: от 0:100 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 17%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; полученное m/z - 671,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 20 мл сцинтилляционный флакон добавляли этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (165 мг, 0,25 ммоль), водный гидроксид натрия (1 М, 2,2 мл) и THF (2,2 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения pH реакционной смеси доводили до ~ 4 с помощью 1 М водного раствора HCl, а затем экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством СФХ (Chiralcel OD-H, 5 μM, 250×21,2 мм, 50% CO_2/50% i-PrOH) с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$.

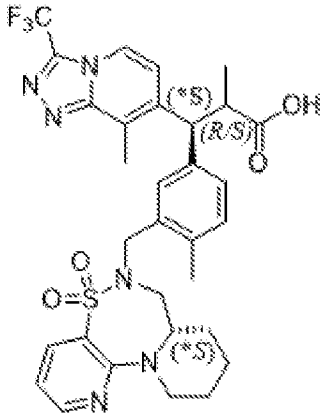
Пример 130: (3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-

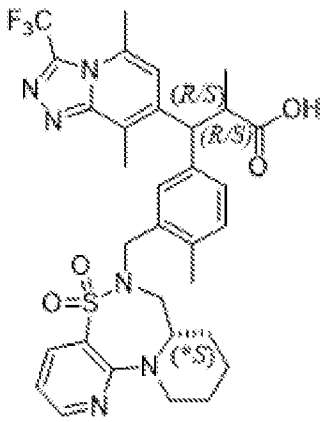
3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 129) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralcel OD-H 5μM, 250×21,2 мм, элюент 80% CO_2/20% MeOH). Первый элюируемый изомер (67 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,60-4,37 (м, 3H), 4,34-4,17 (м, 2H), 3,36-3,15 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,82-1,60 (м, 2H), 1,55-1,22 (м, 2H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,94-0,71 (м, 2H).

Пример 131: (3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 129) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralcel OD-H 5μM, 250×21,2 мм, элюент 80% CO_2/20% MeOH). Второй элюируемый изомер (43 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,14 (с, 2H), 6,84 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 2H), 4,33-4,19 (м, 2H), 3,38-3,16 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,84-1,61 (м, 3H), 1,58-1,33 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 3H), 0,90-0,80 (м, 1H).

Пример 132: 3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота.



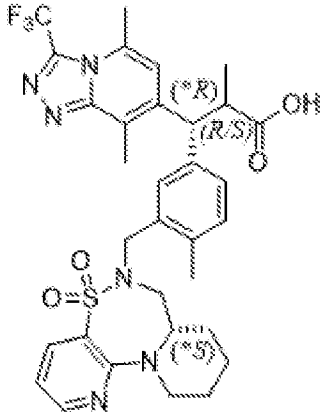
Стадия A: этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. В 25 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (500 мг, 0,76 ммоль) и THF (10 мл). Смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям LDA (0,46 мл, 2,0 M раствор в THF/гептан/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C в реакционную смесь добавляли чистый MeI (0,19 мл, 3,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -78 °C, затем гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и оставляли нагреваться до к. т. Смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиент от 0:100 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; полученное m/z - 671,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил 3-(5,8-диметил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат. В 25 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли этил 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (150 мг, 0,22 ммоль) и THF (3,0 мл). Смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям раствора LDA (0,13 мл, 0,26 ммоль, 2,0 M раствор в THF/гептан/этилбензол). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед гашением насыщенным водным NH_4Cl, а затем оставляли нагреваться до к. т. Затем погашенную реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и

концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/гексаны, градиент от 0:100 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 72%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,3; полученное m/z - 685,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: 3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота. В 20 мл флакон добавляли этил 3-(5,8-диметил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропаноат (110 мг, 0,16 ммоль), водный гидроксид натрия (1 М, 1,5 мл) и THF (1,5 мл). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения pH реакционной смеси доводили до ~ 4 с помощью 1 М водного раствора HCl, а затем экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 657,2 $[M+H]^+$.

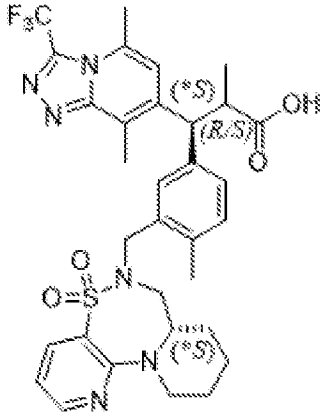
Пример 133: (3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (пример 132) разделяли посредством хиральной СФХ (AD-H 2×25 см, элюент 75% CO2/25% i-PrOH). Первый элюируемый изомер (26 мг) был обозначен *R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 657,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,84 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 2H), 4,33-4,18 (м, 2H), 3,45-3,18 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,84-1,34 (м, 6H), 1,27-1,20 (м, 3H).

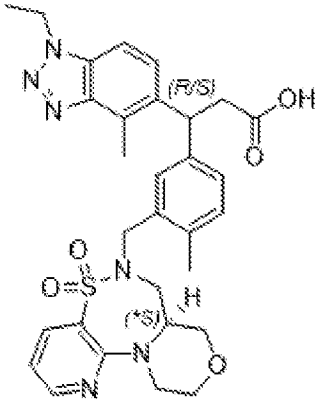
Пример 134: (3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-

а]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты (пример 132) разделяли посредством хиральной СФХ (AD-H 2×25 см, элюент 75% CO2/25% i-PrOH). Второй элюируемый изомер (30 мг) был обозначен *S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 657,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1Н), 8,05 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,15-7,12 (м, 2Н), 7,00 (с, 1Н), 6,84 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,58-4,40 (м, 3Н), 4,32-4,18 (м, 2Н), 3,40-3,16 (м, 4Н), 2,75-2,65 (м, 6Н), 2,21 (с, 3Н), 1,81-1,60 (м, 3Н), 1,57 - -1,46 (м, 1Н), 1,43-1,32 (м, 2Н), 1,25-1,16 (м, 3Н).

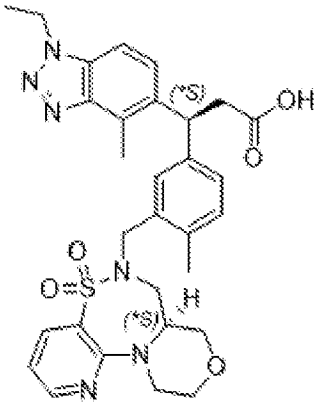
Пример 135: (R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7а,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



DMF (1,5 мл) добавляли в ледяную охлажденную перемешиваемую смесь (*S)-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 13, 79 мг, 0,31 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 42 мг, 1,05 ммоль) в атмосфере азота. Через 30 минут добавляли этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (промежуточное соединение 31, 123 мг, 0,308 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 2,5 часа.

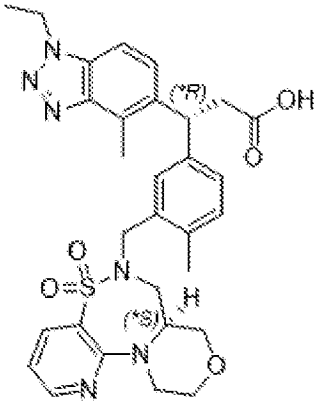
Добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,62 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали фильтрат посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (110,5 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,0 $[M+H]^+$.

Пример 136: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



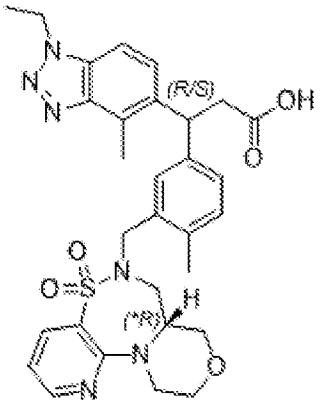
Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 135) разделяли посредством хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 300 г, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (41 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 3H), 6,96 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 4,68-4,49 (м, 5H), 4,28 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,11 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,75-3,64 (м, 4H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,14 (дд, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,58-1,52 (м, 3H).

Пример 137: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-Диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



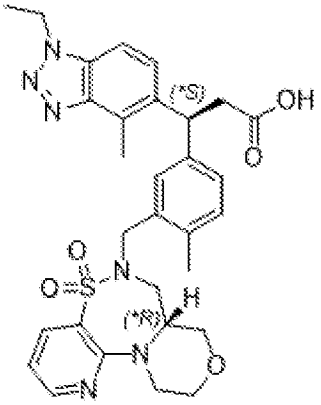
Второй элюируемый изомер (41 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 136, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,28 (м, 1H), 8,11 (д, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,89 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,66 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,62-4,49 (м, 2H), 4,39-4,28 (м, 2H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,76-3,61 (м, 4H), 3,29-3,13 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,64-1,58 (м, 3H).

Пример 138: (R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (111 мг, выход 62%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (*R)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 14) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,0 $[M+H]^+$.

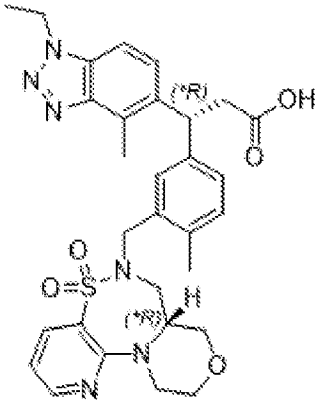
Пример 139: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 138) разделяли

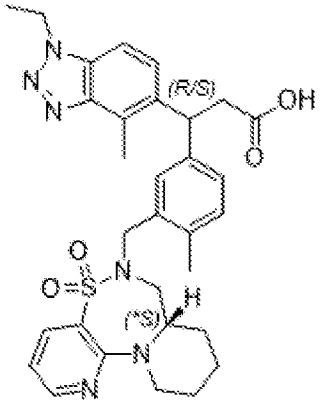
посредством хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 300 г, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (37 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,57 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,53-4,41 (м, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 4H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,55-1,50 (м, 3H).

Пример 140: (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (38 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 139, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; полученное m/z - 591,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 6,86-6,81 (м, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,77-4,57 (м, 5H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,20 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,85-3,72 (м, 4H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,67-1,61 (м, 3H).

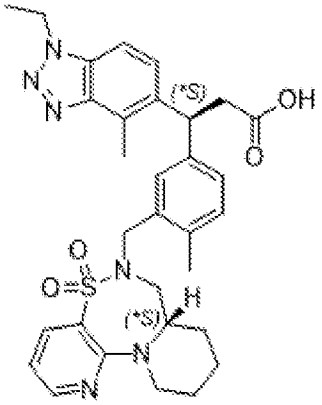
Пример 141: (R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (120,6 мг, выход 67%) получали в условиях,

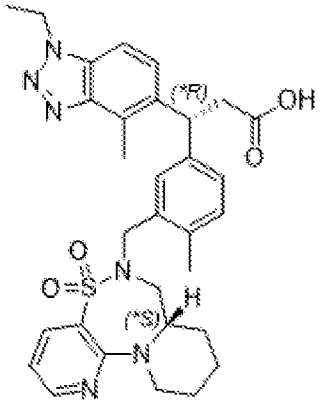
аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,0 $[M+H]^+$.

Пример 142: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 141) разделяли посредством хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 300 г, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (39 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,85-6,80 (м, 1H), 4,98 (т, 1H), 4,66 (к, J=7,4 Гц, 2H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,44 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,22-4,13 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 3H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70-1,59 (м, 4H), 1,54-1,25 (м, 5H).

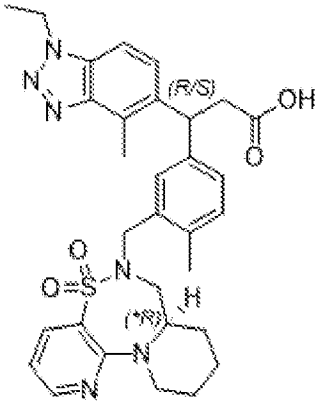
Пример 143: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (38 мг) после разделения изомеров посредством

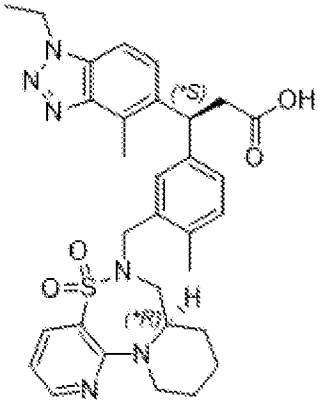
хиральной СФХ, описанного в примере 142, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 8,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,15-7,08 (м, 3H), 6,85-6,81 (м, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,65 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,52-4,44 (м, 2H), 4,24-4,11 (м, 2H), 3,18-3,07 (м, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,71-1,50 (м, 5H), 1,43-1,17 (м, 4H).

Пример 144: (R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (99,8 мг, выход 56%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,0 $[M+H]^+$.

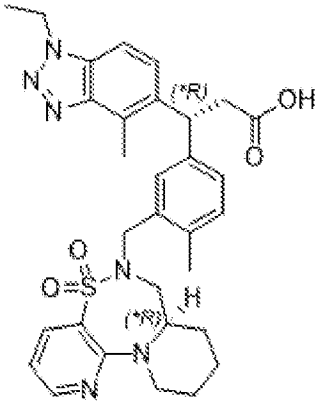
Пример 145: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 144) разделяли посредством хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 300 г, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (26 мг) был

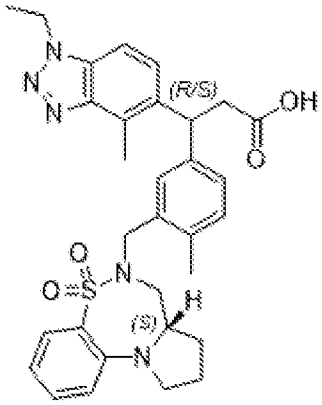
обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,15-7,08 (м, 3H), 6,86-6,80 (м, 1H), 4,98 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,65 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,51-4,43 (м, 2H), 4,23-4,11 (м, 2H), 3,22-3,04 (м, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,71-1,49 (м, 5H), 1,44-1,14 (м, 4H).

Пример 146: (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (25 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 145, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (д, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 3H), 6,85-6,79 (м, 1H), 4,98 (т, 1H), 4,66 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,55-4,47 (м, 1H), 4,44 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,22-4,14 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 3H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,71-1,59 (м, 4H), 1,54-1,24 (м, 5H).

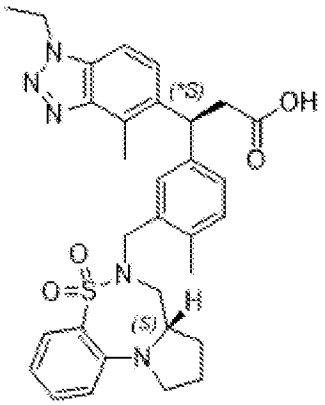
Пример 147: (R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (34,4 мг, выход 50%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 84) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-

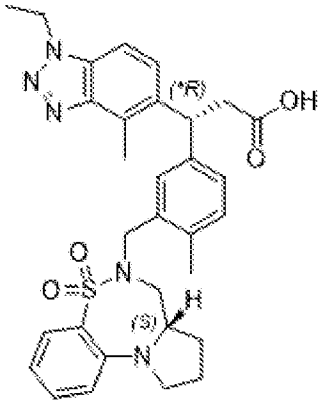
f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z - 574,2 $[M+H]^+$.

Пример 148: (*S)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метилфенил]-3-(1-этил-4-метилбензотриазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 147) разделяли посредством хиральной СФХ (Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (11 мг) был обозначен как (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z - 574,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,80 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,04-6,96 (м, 3H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,86 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 2H), 4,24-4,05 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,12-2,94 (м, 3H), 2,88-2,69 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,58-1,45 (м, 3H), 1,36-1,26 (м, 1H).

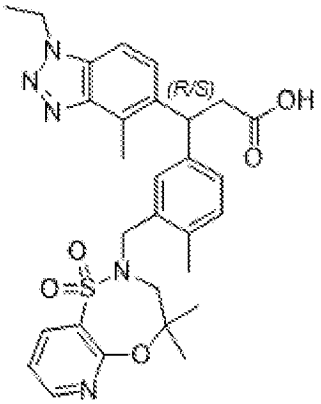
Пример 149: (*R)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метилфенил]-3-(1-этил-4-метилбензотриазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (13 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 148, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z - 574,2 $[M+H]^+$.

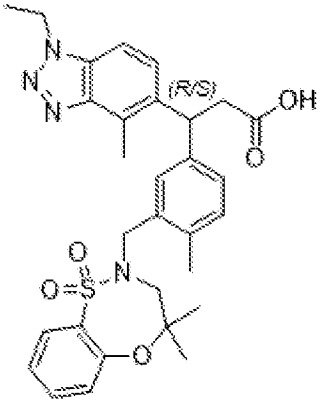
Пример 150: (R/S)-3-[3-[(4,4-диметил-1,1-диоксо-3H-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил]-4-метилфенил]-3-(1-этил-4-метилбензотриазол-5-ил)пропановая кислота.



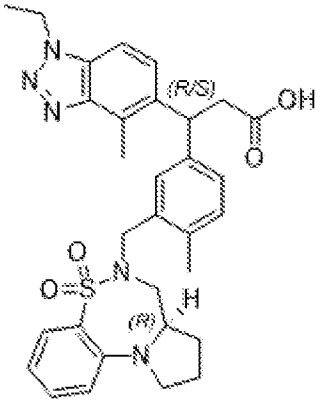
Указанное в заголовке соединение (11 мг, выход 44%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 82) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_5O_5S$, 563,2; полученное m/z - 564,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (к, J=8,7 Гц, 2H), 7,19-7,15 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 2H), 4,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,63-4,57 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,06-2,88 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,16 (с, 3H),1,60-1,53 (м, 3H) 1,15-1,08 (м, 6H).

Пример 151: (R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



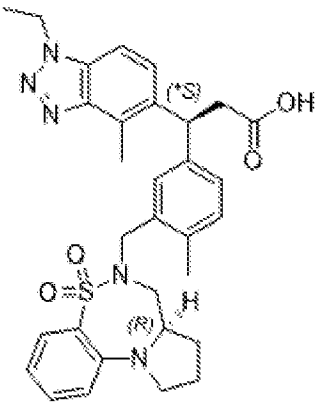
Указанное в заголовке соединение (26,6 мг, выход 47%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 81) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; полученное m/z - 563,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,07-6,98 (м, 3H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 2H), 4,44-4,36 (м, 2H), 3,37-3,24 (м, 2H), 3,16-2,96 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,61-1,55 (м, 3H), 1,10-0,99 (м, 6H).

Пример 152: (R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (34,1 мг, выход 59%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 83) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z - 574,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89-7,83 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,29 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,15 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,95-6,82 (м, 2H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,65-4,57 (м, 2H), 4,30-4,12 (м, 2H), 3,35-3,21 (м, 2H), 3,11-2,91 (м, 5H), 2,81-2,75 (м, 3H), 2,23 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,93-1,63 (м, 3H), 1,61-1,53 (м, 3H), 1,35 (т, J=10,1 Гц, 1H).

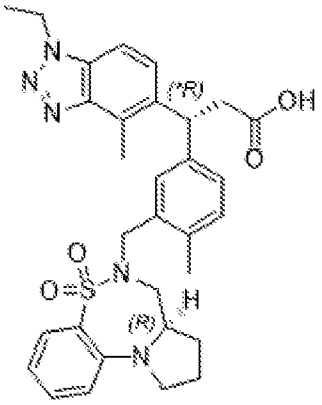
Пример 153: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 152) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (16 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z -

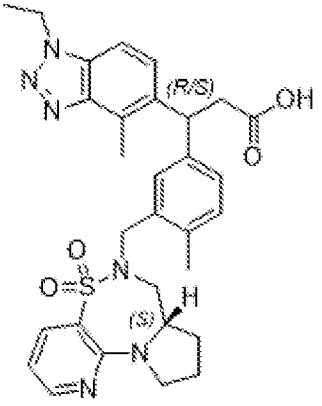
574,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,07-6,96 (м, 3H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,61-4,51 (м, 2H), 4,26-4,08 (м, 2H), 3,30-3,15 (м, 2H), 3,12-2,92 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,90-1,27 (м, 6H), 1,25-1,17 (м, 3H).

Пример 154: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



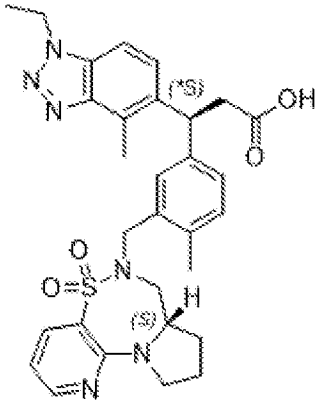
Второй элюируемый изомер (14 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 153, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z - 574,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,79 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 3H), 7,06-6,96 (м, 3H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 1H), 4,94-4,82 (м, 1H), 4,62-4,52 (м, 2H), 4,22-4,08 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,14-2,95 (м, 3H), 2,78-2,70 (м, 3H), 2,25-2,17 (м, 3H), 1,89-1,29 (м, 6H), 1,18 (с, 3H).

Пример 155: (R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



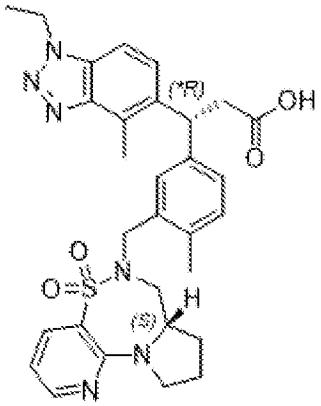
Указанное в заголовке соединение (15,5 мг, выход 11%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 75) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$.

Пример 156: (*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 155) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (9 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,18 (м, 1H), 8,06-7,97 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,09-6,94 (м, 3H), 6,74 (дд, J=7,7, 4,6 Гц, 1H), 4,90-4,79 (м, 1H), 4,62-4,46 (м, 3H), 4,32 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,05 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,61-3,39 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,12-2,92 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 4H), 1,41-1,31 (м, 1H).

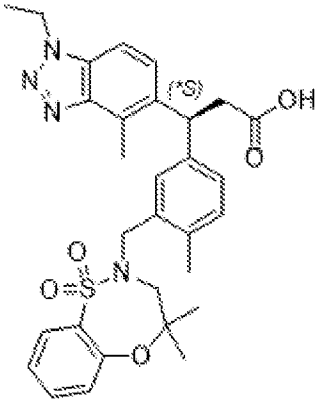
Пример 157: (*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (9 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 156, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,17 (м, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,06-6,93 (м, 3H), 6,77-6,68 (м, 1H), 4,92-4,79 (м, 1H), 4,55 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,50-4,39 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 3,18-3,08 (м, 1H), 3,06-2,82 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 4H), 2,17 (с,

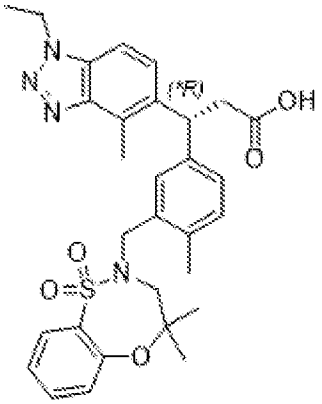
3H), 1,90-1,74 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,63-1,43 (м, 4H), 1,37-1,26 (м, 1H).

Пример 158: (*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (8 мг, выход 5%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 81) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида с последующим разделением смеси изомеров посредством хиральной СФХ (Chiralpak IC 5 мкм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; полученное m/z - 563,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01-6,97 (м, 3H), 4,88 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,56 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,43-4,26 (м, 2H), 3,37-3,14 (м, 2H), 3,15-2,96 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,54-1,48 (м, 3H), 1,02-0,89 (м, 6H).

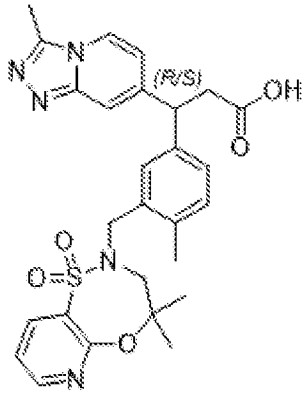
Пример 159: (*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (9 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 158, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; полученное m/z - 563,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,16-7,10

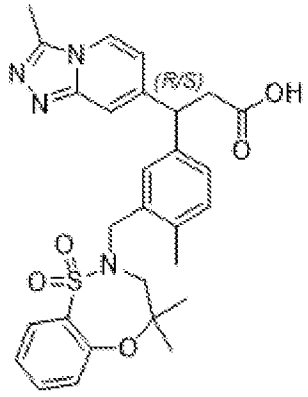
(м, 1H), 7,04-6,96 (м, 4H), 4,88 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,56 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,41-4,25 (м, 2H), 3,35-3,15 (м, 2H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,55-1,47 (м, 3H), 1,04-0,89 (м, 6H).

Пример 160: (R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (24 мг, выход 42%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 82) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 105) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,65 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,55-4,42 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,22-3,07 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).

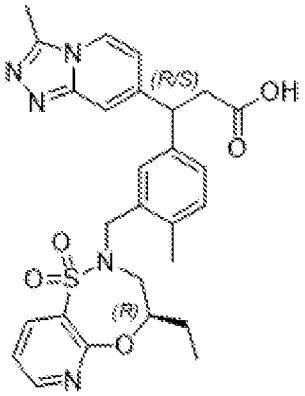
Пример 161: (R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (23,6 мг, выход 41%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-

2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 81) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 105) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_4O_5S$, 534,2; полученное m/z - 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86-7,79 (м, 2H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,18 (с, 6H).

Пример 162: (R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



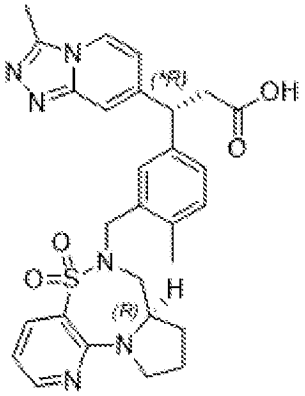
Указанное в заголовке соединение (9,9 мг, выход 11%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 91) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 105) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,08-6,99 (м, 2H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,43-4,29 (м, 2H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,58-3,45 (м, 1H), 3,21-3,09 (м, 2H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 163: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

Указанное в заголовке соединение (4 мг, выход 7%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-

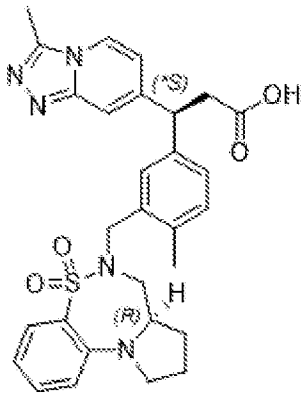
f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 105) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата с последующим разделением смеси изомеров посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; полученное m/z - 547,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,21 (м, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,77-7,65 (м, 1H), 7,14-6,94 (м, 3H), 6,81-6,71 (м, 1H), 6,71-6,60 (м, 1H), 4,64-4,51 (м, 2H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,16 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 1H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H).

Пример 164: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



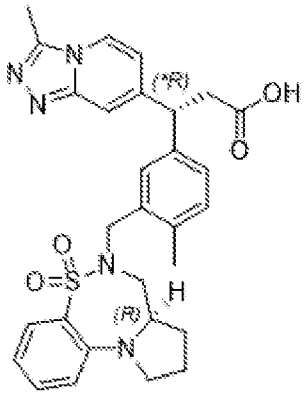
Второй элюируемый изомер (4 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 163, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; полученное m/z - 547,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,77-6,71 (м, 1H), 6,66-6,59 (м, 1H), 4,62-4,50 (м, 2H), 4,35 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,86 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H).

Пример 165: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



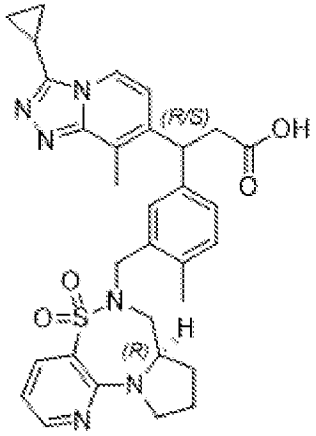
Указанное в заголовке соединение (7 мг, выход 13%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 83) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 105) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата с последующим разделением смеси изомеров посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; полученное m/z - 546,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94-7,89 (м, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,10-6,98 (м, 3H), 6,91-6,82 (м, 2H), 6,57-6,51 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,29-4,10 (м, 3H), 3,36-2,98 (м, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,97-1,75 (м, 3H), 1,49-1,42 (м, 1H).

Пример 166: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



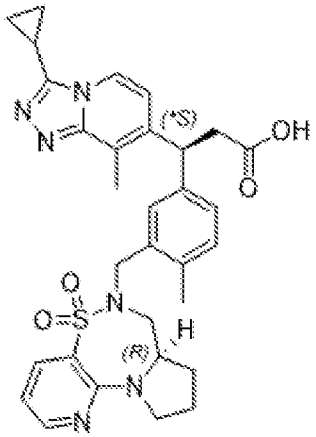
Второй элюируемый изомер (6 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 165, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; полученное m/z - 546,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,86 (м, 1H), 7,88-7,76 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 7,38-7,24 (м, 1H), 7,13-6,93 (м, 3H), 6,89-6,77 (м, 2H), 6,68-6,56 (м, 1H), 4,63-4,51 (м, 1H), 4,34-4,06 (м, 3H), 3,37-2,80 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,03-1,69 (м, 3H), 1,53-1,42 (м, 2H).

Пример 167: (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (200 мг, выход 75%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 106) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,27-8,20 (м, 1H), 8,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23-7,08 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,88-6,79 (м, 1H), 4,97-4,83 (м, 1H), 4,74-4,56 (м, 1H), 4,40 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,49-3,33 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,74-2,62 (м, 3H), 2,31-2,21 (м, 3H), 2,21-1,92 (м, 3H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,37-1,19 (м, 4H).

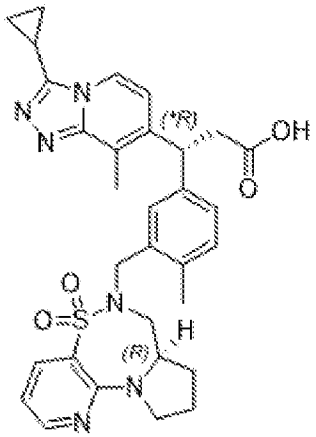
Пример 168: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

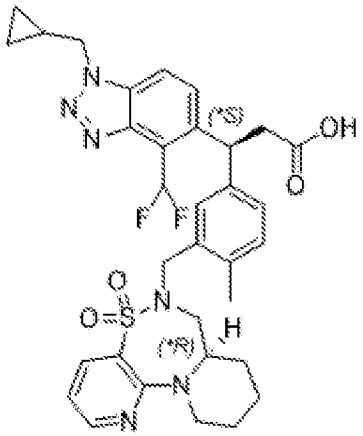
d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 167) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak IA, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (89 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36-8,27 (м, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,18-7,03 (м, 3H), 6,88-6,74 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,60 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,19 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,69-3,57 (м, 2H), 3,31 (дд, J=13,2, 3,6 Гц, 1H), 3,25-2,97 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,90-1,67 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,36-1,25 (м, 1H), 1,22-1,11 (м, 3H).

Пример 169: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



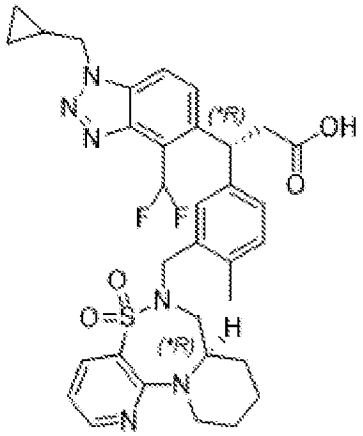
Второй элюируемый изомер (85 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 168, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 6,82 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 2H), 5,00-4,87 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,42 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,20 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,23-2,99 (м, 2H), 2,91 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10-1,88 (м, 3H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,39-1,13 (м, 4H).

Пример 170: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



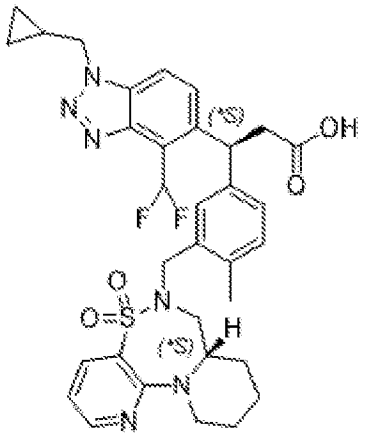
Указанное в заголовке соединение (15 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (промежуточное соединение 92) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата с последующим разделением смеси изомеров посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; полученное m/z - 651,5 $[M+H]^+$.

Пример 171: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



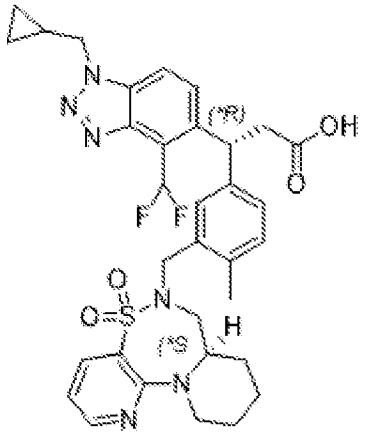
Второй элюируемый изомер (16 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 170, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; полученное m/z - 651,5 $[M+H]^+$.

Пример 172: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (15 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат (промежуточное соединение 92) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата с последующим разделением смеси изомеров посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H 5 мкм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% iPrOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; полученное m/z - 651,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,26 (м, 1H), 8,07-7,76 (м, 3H), 7,62-7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41-7,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,84-6,78 (м, 1H), 5,44-5,35 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,59-4,39 (м, 4H), 4,27-4,11 (м, 2H), 3,33-2,98 (м, 6H), 2,29-2,22 (с, 3H), 1,66-1,31 (м, 5H), 0,93-0,81 (м, 1H), 0,72-0,62 (м, 2H), 0,53-0,44 (м, 2H).

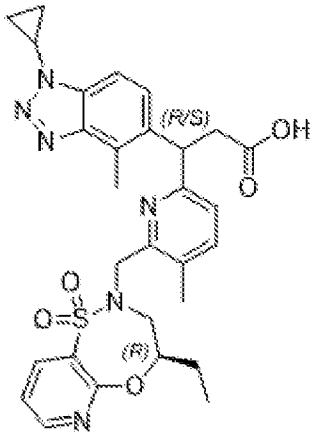
Пример 173: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (15 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 172, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; полученное m/z - 651,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$) d 8,32-8,26 (м, 1H), 8,08-7,77 (м, 3H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 6,85-6,78 (м, 1H), 5,46-5,35 (м, 1H), 4,55-4,42 (м, 3H), 4,31-4,18 (м, 1H), 4,16-4,05 (м, 1H), 3,31-3,00 (м, 6H), 2,34-2,27 (с, 3H), 1,43-1,29 (м, 3H), 1,16-1,02 (м, 2H), 0,95-0,79 (м, 2H), 0,71-0,61 (м, 2H), 0,52-0,43 (м, 2H).

Пример 174: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.

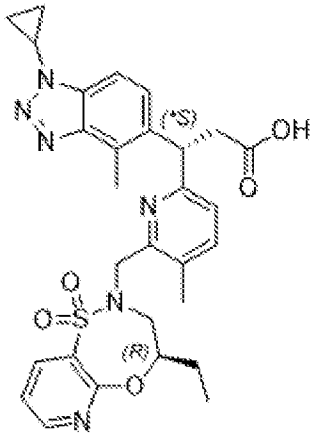


Стадия A: (R/S)-этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат. Раствор этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноата (промежуточное соединение 107, 45,2 мг, 0,115 ммоль), (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксида (промежуточное соединение 91, 33,5 мг, 0,147 ммоль) и трифенилфосфина (49,8 мг, 0,19 ммоль) в THF (1,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (46,7 мг, 0,203 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Потом реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, выход 92%), которое содержало примеси трифенилфосфиноксида и которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,2; полученное m/z - 605,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота. 1 M водный гидроксид натрия (0,3 мл, 0,3 ммоль) добавляли в раствор (R/S)-этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноата (63,5 мг, 0,105 ммоль) в THF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Потом реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH) с получением указанного в заголовке

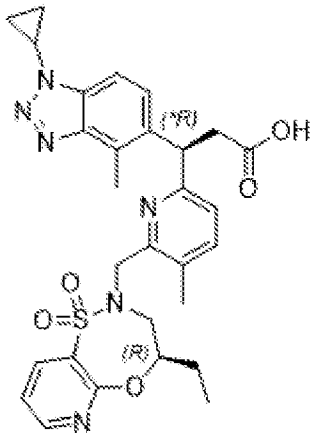
соединения (44,5 мг, выход 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_5S$, 576,2; полученное m/z - 577,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38-8,32 (м, 1Н), 8,16-8,08 (м, 1Н), 7,35-7,23 (м, 2Н), 7,15-7,05 (м, 2Н), 6,87 (дд, J=15,8, 7,9 Гц, 1Н), 4,92-4,85 (м, 1Н), 4,47-4,27 (м, 2Н), 4,17-4,03 (м, 1Н), 2,14-2,02 (м, 3Н), 3,66-3,55 (м, 2Н), 3,23-3,00 (м, 2Н), 2,69-2,56 (м, 4Н), 1,68-1,34 (м, 2Н), 1,29 (дд, J=11,6, 4,9 Гц, 1Н), 1,22-1,14 (м, 3Н), 1,00-0,86 (м, 3Н).

Пример 175: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.



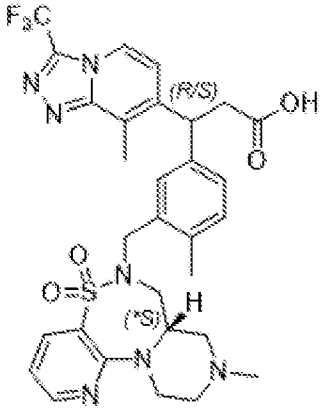
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты (пример 174) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (22 мг) был обозначен (*S): ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 8,24 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,39-7,32 (м, 2Н), 7,25-7,17 (м, 2Н), 6,87 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,05-4,96 (м, 1Н), 4,65-4,50 (м, 2Н), 4,25 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,90-3,78 (м, 1Н), 3,74-3,66 (м, 1Н), 3,38-3,27 (м, 2Н), 2,91-2,77 (м, 4Н), 2,34 (с, 3Н), 1,84-1,73 (м, 1Н), 1,66-1,54 (м, 1Н), 1,36-1,27 (м, 2Н), 1,26-1,23 (м, 2Н), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 3Н).

Пример 176: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.



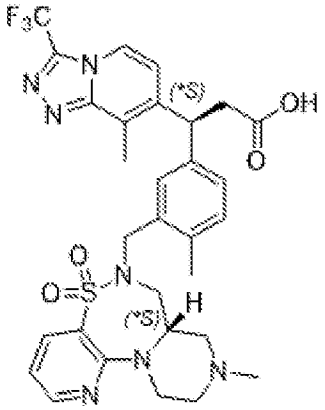
Второй элюируемый изомер (22 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 175, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,44 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 4,07 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,66-3,55 (м, 2H), 3,19-3,01 (м, 2H), 2,69-2,56 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,36-1,29 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 3H), 0,96-0,90 (м, 3H).

Пример 177: (R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



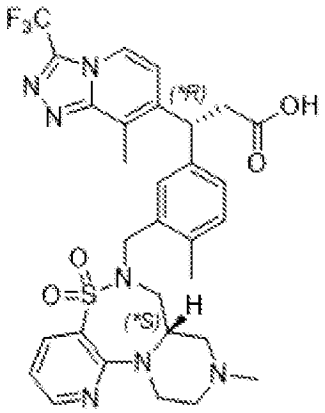
Указанное в заголовке соединение (44,6 мг, выход 19,8%) получили в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (*S)-9-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 85) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 104) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,25 (м, 1H), 8,12-8,00 (м, 2H), 7,50-7,33 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,08-6,83 (м, 3H), 4,95-4,78 (м, 2H), 4,66-4,35 (м, 3H), 4,05-3,78 (м, 1H), 3,41-2,83 (м, 5H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 4H), 2,13-2,04 (м, 3H).

Пример 178: (*S)-3-(4-метил-3-(((S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 177) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% iPrOH с 0,3% $iPrNH_2$) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (20 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 8,12-8,04 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,94-6,83 (м, 2H), 4,94-4,84 (м, 2H), 4,67-4,55 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,00 (т, J=13,5 Гц, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 4H), 2,10-2,03 (м, 3H).

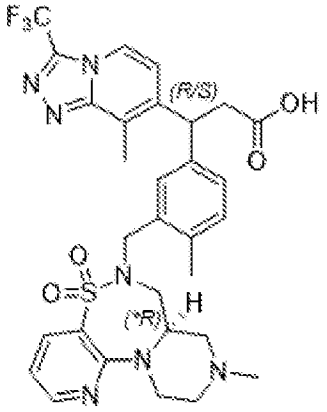
Пример 179: (*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (21 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 178, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,7, 2,0 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=5,9, 2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,89 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,89-

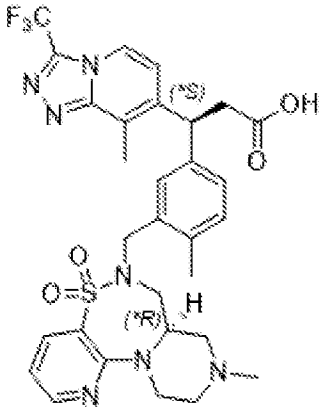
4,76 (м, 2H), 4,65-4,51 (м, 2H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,83 (т, J=13,2 Гц, 1H), 3,23-2,85 (м, 5H), 2,83-2,76 (м, 4H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 4H), 2,15-2,07 (м, 3H).

Пример 180: (R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (57 мг, выход 25%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали (*R)-9-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 86) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 104) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,26 (м, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,49-7,35 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,08-6,84 (м, 3H), 4,95-4,76 (м, 2H), 4,66-4,35 (м, 3H), 4,05-3,78 (м, 1H), 3,41-2,83 (м, 5H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 4H), 2,15-2,03 (м, 3H).

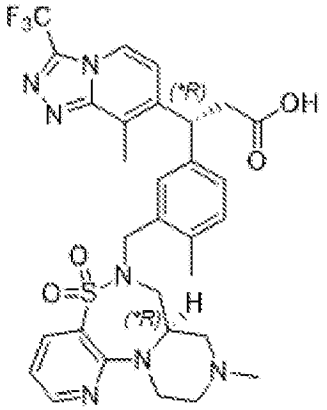
Пример 181: (*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-

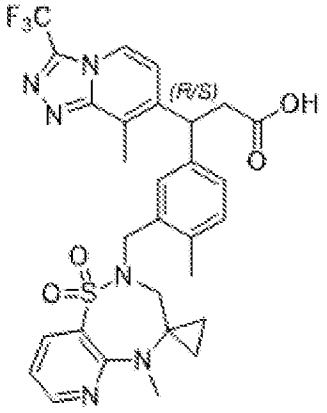
метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 180) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% iPrOH с 0,3% $iPrNH_2$) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (29 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (м, 1H), 8,13-8,06 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 4,88-4,75 (м, 2H), 4,66-4,51 (м, 2H), 4,43-4,34 (м, 1H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,25-2,84 (м, 5H), 2,84-2,76 (м, 4H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,46-2,33 (м, 4H), 2,14-2,07 (м, 3H).

Пример 182: (*R)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (25 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 181, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 644,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 8,12-8,04 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,08-6,96 (м, 2H), 6,93-6,83 (м, 2H), 4,95-4,83 (м, 2H), 4,67-4,55 (м, 1H), 4,49-4,36 (м, 2H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,38 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 4H), 2,10-2,02 (м, 3H).

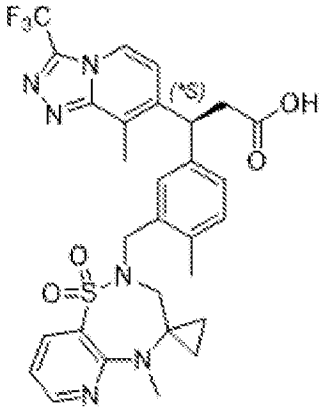
Пример 183: (R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (123 мг, выход 57%) получали в условиях,

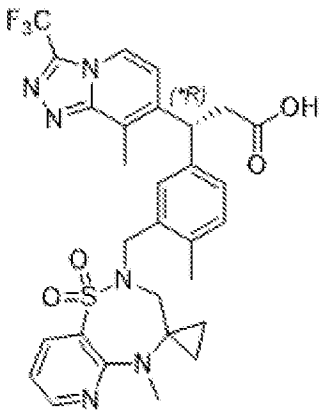
аналогичных описанным в примере 135, при этом использовали 5-метилспиро[2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-4,1'-циклопропан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 93) вместо (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 104) вместо этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,34-8,21 (м, 2H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,09-6,93 (м, 3H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,22-2,96 (м, 5H), 2,78 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,11-0,89 (м, 4H).

Пример 184: (*S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



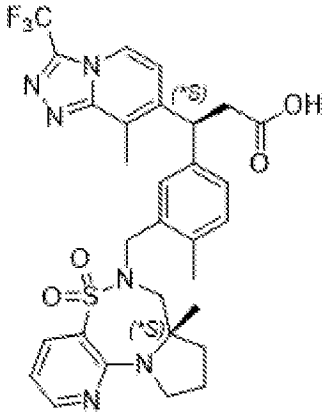
Смесь изомеров (R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 183) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% iPrOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (51 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32-8,22 (м, 1H), 8,10 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,97-6,84 (м, 2H), 4,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,41-3,18 (м, 2H), 3,18-2,93 (м, 5H), 2,80 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,24-1,19 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).

Пример 185: (*R)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (51 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 184, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,25 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 4,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,14-2,92 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,19-1,11 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 2H).

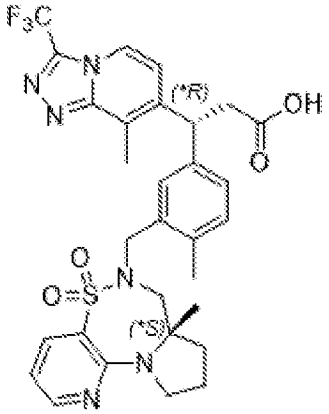
Пример 186: (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: Этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 169,2 мг, 0,402 ммоль), (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39, 132,3 мг, 0,522 ммоль), трифенилфосфина (162,2 мг, 0,618 ммоль) и DBAD (141,9 мг, 0,616 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 657,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 1 M водный гидроксид натрия (0,96 мл, 0,96 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (209,5 мг, 0,319 ммоль) в THF (1,6 мл) и EtOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43-8,35 (м, 1H), 8,17-8,08 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,93 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,97 (т, J=8,8, 6,6 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,33-4,22 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,83 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,62-3,51 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,95-1,79 (м, 4H), 0,88 (с, 3H).

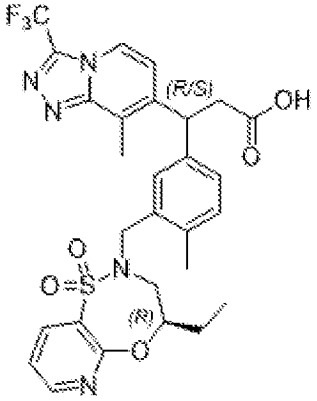
Пример 187: (*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (117 мг, выход 84%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали этил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 27) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 8,07-7,99 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 1H), 4,96 (т, J=8,8, 6,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,25 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,96-3,89 (м,

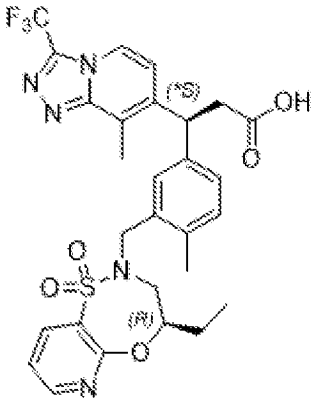
1H), 3,66 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,25-3,03 (м, 2H), 2,89-2,74 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,89-1,66 (м, 4H), 0,86 (с, 3H).

Пример 188: (R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (115 мг, выход 81%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 91) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 25) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, и DIAD вместо DBAD. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,0 $[M+H]^+$.

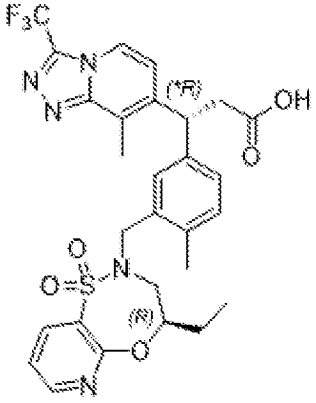
Пример 189: (*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 188) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (53 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,4

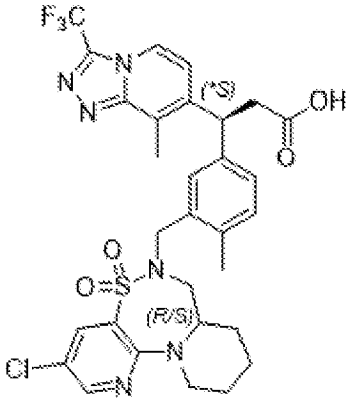
$[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45-8,37 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,31 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,58-3,46 (м, 1H), 3,13 (дд, J=15,0, 2,4 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 1H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 190: (*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (55 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 189, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (с, 1H), 8,16 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,86 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 4,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 1H), 0,96-0,89 (м, 3H).

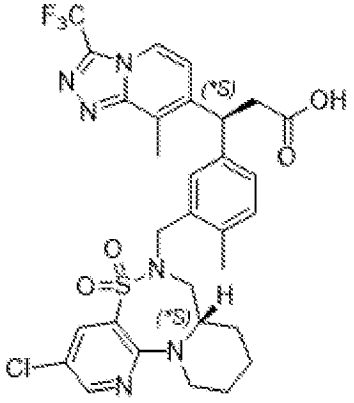
Пример 191: (3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (215 мг, выход 57%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 95) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. Продукт очищали посредством препаративной

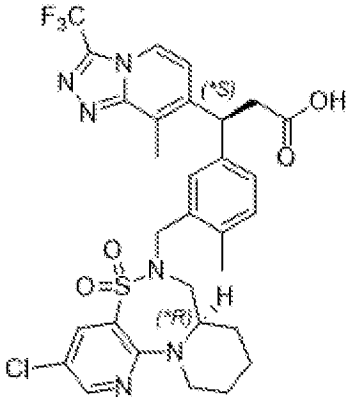
щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; полученное m/z - 663,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,08 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,58-4,43 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,34-3,13 (м, 4H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,82 (д, J=5,5 Гц, 3H), 2,25 (д, J=11,1 Гц, 3H), 1,80-1,37 (м, 6H).

Пример 192: (*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 191) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (102 мг) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 4,44 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,26-3,12 (м, 3H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,78-1,58 (м, 3H), 1,58-1,38 (м, 3H).

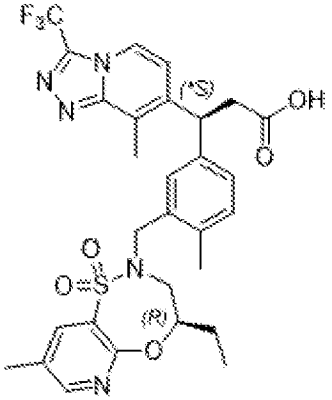
Пример 193: (*S)-3-(3-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (110 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 192, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (500 МГц,

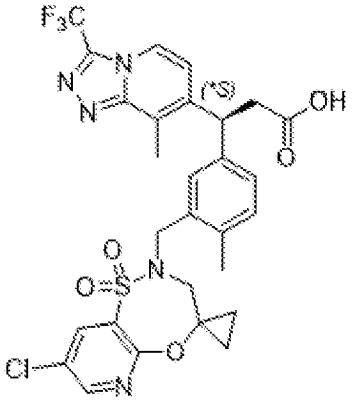
$CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,51-4,42 (м, 2H), 4,22-4,15 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 3H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,74-1,54 (м, 3H), 1,51-1,31 (м, 3H).

Пример 194: (*S)-3-(3-(((*R)-4-этил-8-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (71 мг, выход 49%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 91) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. Кроме того, реакцию гидролиза проводили при 50°C и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_3N_5O_5S$, 617,2; полученное m/z - 618,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,25 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 4,08 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,18-3,05 (м, 1H), 2,96 (дд, J=15,9, 8,4 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).

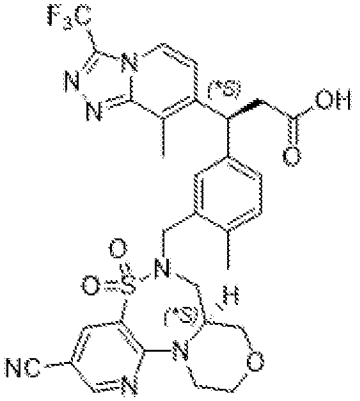
Пример 195: (*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (119 мг, выход 85%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали 8'-хлор-2',3'-

дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 96) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, а реакцию гидролиза проводили при 50 °C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; полученное m/z - 636,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,21-1,07 (м, 2H), 0,64-0,50 (м, 2H).

Пример 196: (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



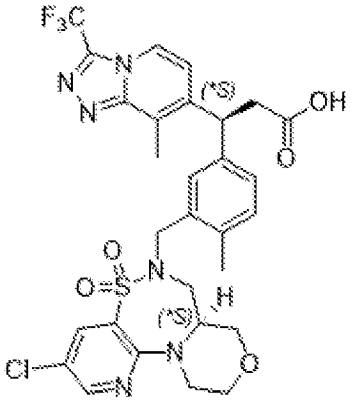
Стадия A: этил (*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (293,6 мг, выход 91%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 174, Стадия A, при этом использовали (*S)-3-хлор-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 88) вместо (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксида и этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26) вместо этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}ClF_3N_6O_5S$, 692,2; полученное m/z - 693,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DMA (1,4 мл) добавляли в смесь этил (*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (195,7 мг, 0,282 ммоль), цианида цинка (65,6 мг, 0,56 ммоль), XPhos Pd G2 (22,8 мг, 0,029 ммоль) и порошка цинка (10 мг, 0,16 ммоль). Через реакционную смесь барботировали азот в

течение 1 минуты, затем реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 часа. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и промывали твердые вещества этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, выход 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{32}F_3N_7O_5S$, 683,2; полученное m/z - 684,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (42 мг, выход 27%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, Стадия B, при этом использовали этил (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, реакцию гидролиза проводили, начиная с температуры 0°C с медленным нагреванием до комнатной температуры, и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{28}F_3N_7O_5S$, 655,2; полученное m/z - 656,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 4,95-4,88 (м, 1H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,49 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,35-3,29 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

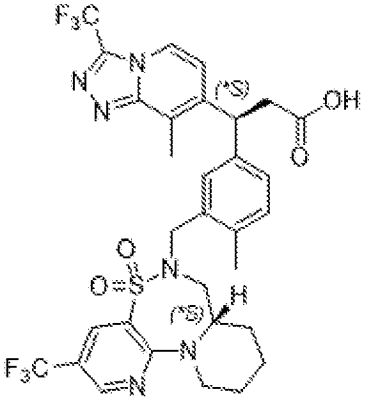
Пример 197: (*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (68,6 мг, выход 73%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, стадия B, при этом использовали этил (*S)-3-(3-

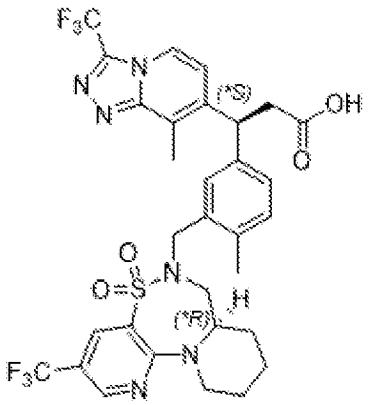
(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (полученный в примере 196, Стадия A) вместо этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_5S$, 664,1; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,33-4,22 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 4H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,19-3,04 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Пример 198: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



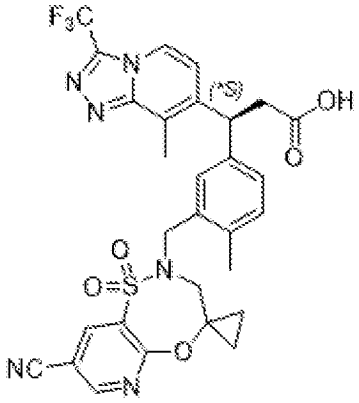
Указанное в заголовке соединение (102,4 мг, выход 60%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (*S)-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 101) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, реакцию гидролиза нагревали при 50°C и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_6N_6O_4S$, 696,2; полученное m/z - 697,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53-8,47 (м, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,06 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,72-4,62 (м, 1H), 4,49 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 1H), 4,20 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,33-3,16 (м, 3H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,86-1,63 (м, 3H), 1,63-1,47 (м, 3H).

Пример 199: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (68,3 мг, выход 47%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (*R)-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 102) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, реакцию гидролиза нагревали при 50°C и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_6N_6O_4S$, 696,2; полученное m/z - 697,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53-8,45 (м, 1H), 8,28-8,19 (м, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,94 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,67-4,55 (м, 1H), 4,49 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,40-4,27 (м, 1H), 4,18 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,33-2,98 (м, 5H), 2,82 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,82-1,58 (м, 3H), 1,58-1,35 (м, 3H).

Пример 200: (*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



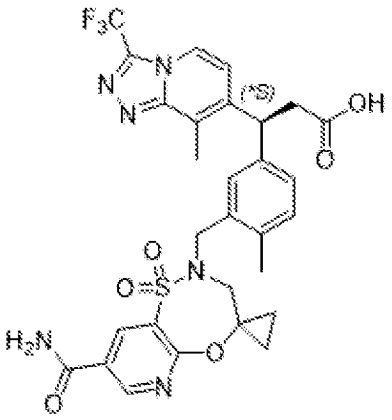
Стадия A: этил (*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (979,6 мг, выход 78%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, стадия A, при этом использовали 8'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 96) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}ClF_3N_6O_5S$,

663,1; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил (*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (87,1 мг, выход 43%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 196, Стадия B, при этом использовали этил (*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил (*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; полученное m/z - 655,2 $[M+H]^+$.

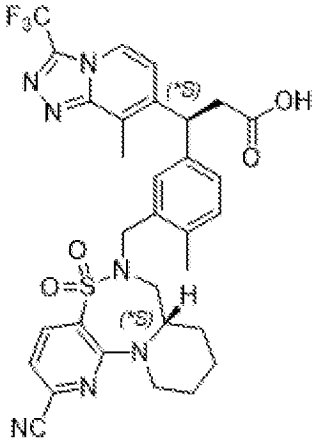
Стадия C: (*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (7 мг, выход 8%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, Стадия B, при этом использовали этил (*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, реакцию гидролиза проводили в течение ночи и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,25-1,17 (м, 2H), 0,80-0,69 (м, 2H). В дополнение к указанному в заголовке соединению в этой реакции также получали (*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту, а ее характеристики приведены ниже в описании примера 201.

Пример 201: (*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



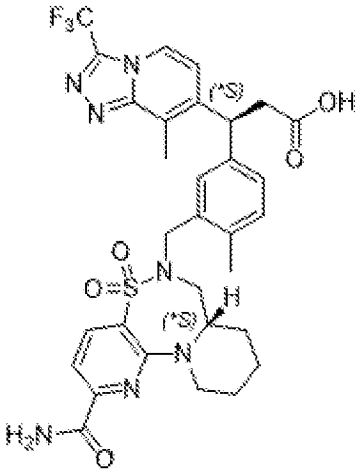
Указанное в заголовке соединение (62,8 мг, выход 29%) получали в ходе эксперимента, описанного в примере 200, стадия C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}F_3N_6O_6S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,10 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20-7,08 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,81 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 0,45-0,36 (м, 2H), 0,26-0,14 (м, 2H).

Пример 202: (*S)-3-(3-(((*S)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



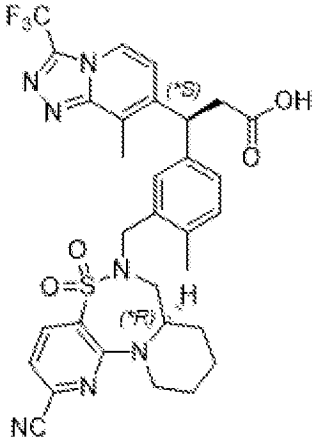
Указанное в заголовке соединение (22 мг, выход 7%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 98) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, реакцию гидролиза проводили при 0-50°C с только 1 экв. основания, и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; полученное m/z - 654,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,50 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,18 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,31-3,14 (м, 3H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,82-1,60 (м, 3H), 1,56-1,36 (м, 4H).

Пример 203: (*S)-3-(3-(((*S)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (40 мг, выход 13%) получали в ходе эксперимента, описанного в примере 202, стадия C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; полученное m/z - 672,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,80 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,88 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,64-1,36 (м, 5H).

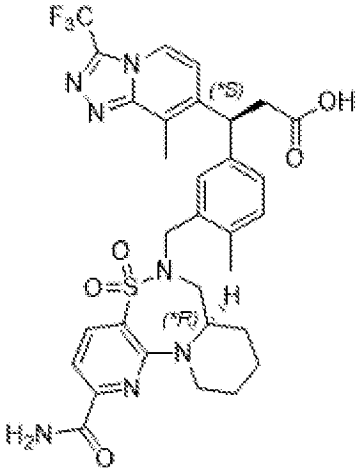
Пример 204: (*S)-3-(3-(((*R)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (79 мг, выход 26%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-2-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 99) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, реакцию гидролиза проводили при 0-50°C с только 1 экв. основания, и очищали указанное в заголовке соединение посредством

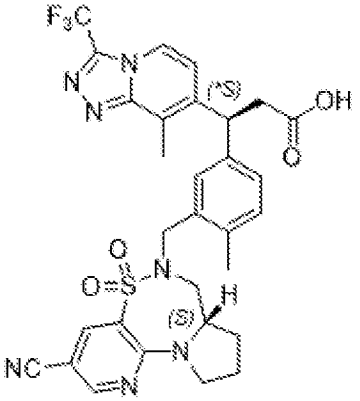
препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; полученное m/z - 654,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97-4,92 (м, 1H), 4,65-4,57 (м, 1H), 4,47 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,22 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 3H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,84-1,62 (м, 3H), 1,62-1,44 (м, 3H).

Пример 205: (*S)-3-(3-(((*R)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (53 мг, выход 17%) получали в ходе эксперимента, описанного в примере 204, стадия C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; полученное m/z - 672,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,67 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,19-3,02 (м, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,71-1,44 (м, 5H).

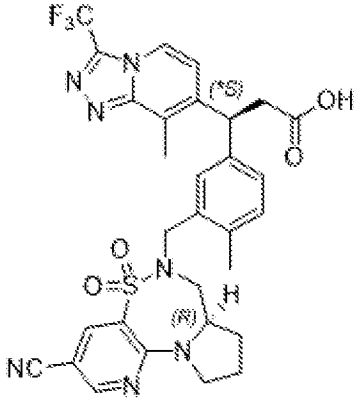
Пример 206: (*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (97 мг, выход 52%) получали в условиях,

аналогичных описанным в примере 174, при этом использовали (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 88) вместо (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксида и этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26) вместо этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноата. Кроме того, реакцию гидролиза проводили при комнатной температуре и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; полученное m/z - 640,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,99-4,88 (м, 2H), 4,52 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,10 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,76-3,69 (м, 2H), 3,48 (дд, J=13,0, 3,6 Гц, 1H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,88 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 1H).

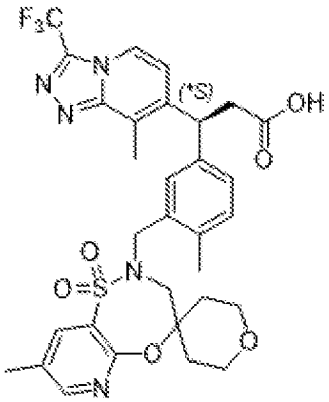
Пример 207: (*S)-3-(3-(((R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (156 мг, выход 60%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 87) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; полученное m/z - 640,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,06 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,50 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,12 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,37 (дд, J=13,0, 3,5 Гц, 1H), 3,21-3,09 (м, 1H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,16-2,04 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,87-1,74 (м,

1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

Пример 208: (*S)-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

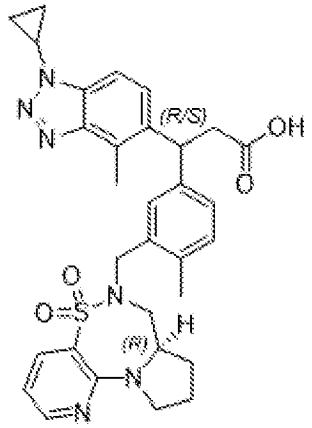


Стадия A: Этил (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 145,8 мг, 0,346 ммоль), 8’-метил-2,2’,3,3’,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1’,1’-диоксида (промежуточное соединение 37, 153,2 мг, 0,539 ммоль) и трифенилфосфина (150 мг, 0,572 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (127,5 г, 0,554 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (160,9 мг) и DBAD (128,2 мг) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (155,8 мг), DBAD (146,1 мг) и DMF (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (257,4 мг), DBAD (256,3 мг) и THF (7 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (263,2 мг), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 1 M водный гидроксид натрия (1,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (263 мг, 0,382 ммоль) в THF (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь разводили этилацетатом и разделяли полученную в результате двухфазную смесь. 1 М водный раствор HCl добавляли в водный слой до достижения pH 3-4. Затем добавляли DCM и разделяли полученную в результате двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (72,3 мг, выход 29%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (м, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,96-4,88 (м, 1H), 4,69 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,36 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,03-3,87 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,61-3,36 (м, 3H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,46-1,37 (м, 1H), 1,22-1,11 (м, 2H).

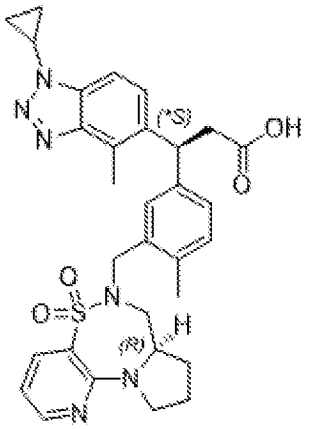
Пример 209: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



DMF (0,75 мл) добавляли в смесь (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 4, 70,1 мг, 0,293 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 35,7 мг, 0,893 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Через 10 минут добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (промежуточное соединение 32, 0,75 мл, 0,4 М в DMF, 0,29 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (64,4 мг, выход 38%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34-8,27 (м, 1H), 8,27-8,22 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,93 (ддд, J=14,3, 7,7, 5,5 Гц, 1H), 4,96-4,76 (м, 2H), 4,50-4,39 (м,

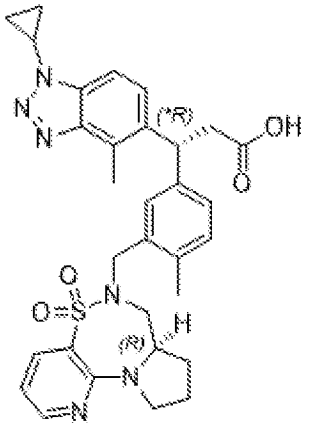
1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 3,83-3,61 (м, 3H), 3,39-3,25 (м, 1H), 3,16-3,05 (м, 1H), 3,05-2,84 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 3H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,09-1,93 (м, 1,5H), 1,93-1,75 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 0,5H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,38-1,24 (м, 4H).

Пример 210: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 209) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (19,9 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 4,44 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,26-3,12 (м, 3H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,78-1,58 (м, 3H), 1,58-1,38 (м, 3H).

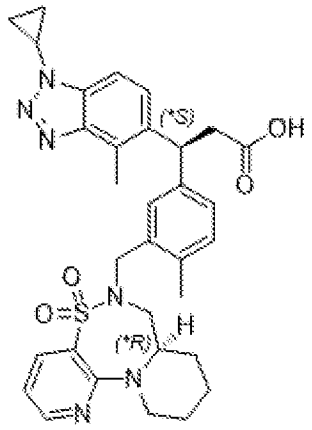
Пример 211: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (19,7 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 210, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса,

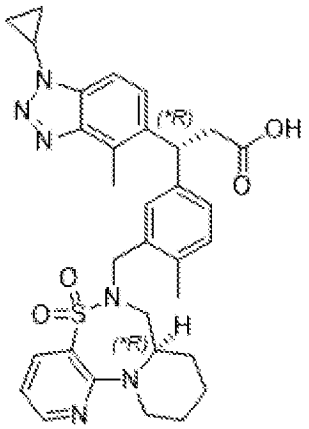
рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 8,07 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 3H), 6,82-6,76 (м, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,39 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,27 (дд, J=13,2, 3,6 Гц, 1H), 3,17-3,01 (м, 2H), 2,84-2,76 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,36-1,27 (м, 4H).

Пример 212: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



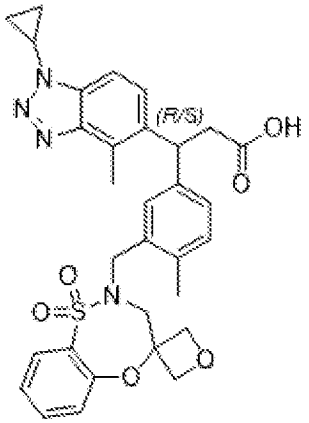
Указанное в заголовке соединение (112,5 мг, выход 64%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 209, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. Смесь изомеров разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (41 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,26 (м, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,83-6,78 (м, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 1H), 4,12 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,19-3,00 (м, 5H), 2,82 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,70-1,47 (м, 3H), 1,39-1,24 (м, 6H), 1,21 (т, J=5,4 Гц, 1H).

Пример 213: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (41 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 212, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,26 (м, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 4,94 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,42 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 5H), 2,80 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,70-1,55 (м, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 6H).

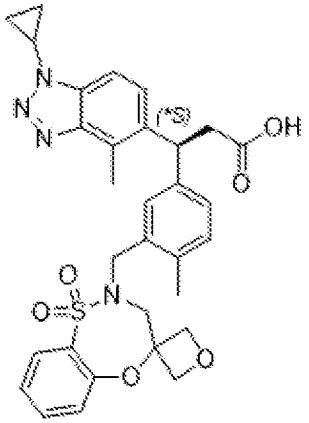
Пример 214: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



DMF (0,75 мл) добавляли в смесь 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 7, 71,7 мг, 0,297 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 41 мг, 1,0 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Через 10 минут добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (промежуточное соединение 32, 0,75 мл, 0,4 М в DMF, 0,29 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли 1 М водный раствор NaOH (0,9 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали фильтрат посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; полученное m/z -

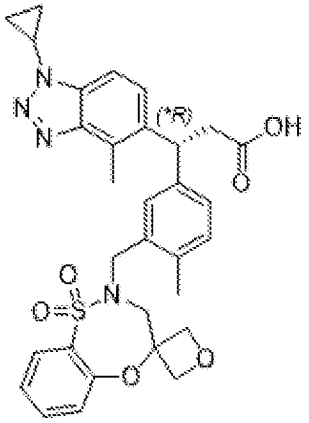
589,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) d 7,86 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,30 (т, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,75-3,63 (м, 3H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,36-1,21 (м, 4H).

Пример 215: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 214) разделяли посредством хиральной СФХ с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (24,2 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,86 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,73-4,56 (м, 3H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 4,10 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,37-1,21 (м, 4H).

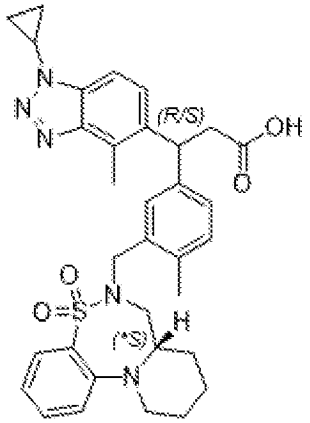
Пример 216: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (24,9 мг) после разделения изомеров посредством

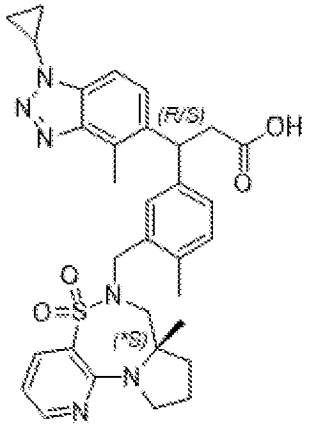
хиральной СФХ, описанного в примере 215, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,91 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,75-4,61 (м, 3H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,09 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,37-1,27 (м, 4H).

Пример 217: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (42,7 мг, выход 18%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 209, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$.

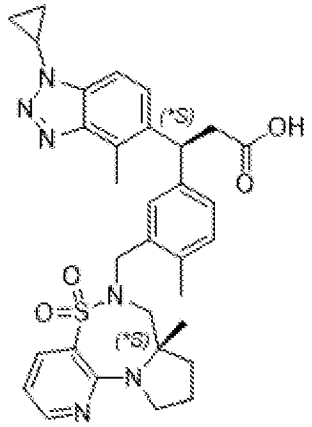
Пример 218: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (87 мг, выход 50%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 209, при этом использовали (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид

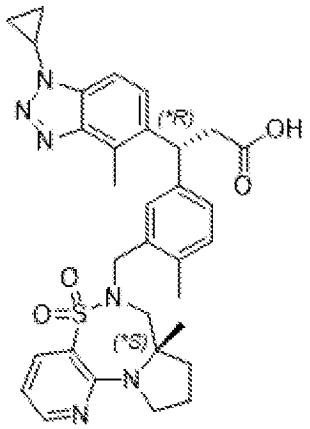
(промежуточное соединение 39) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44-8,38 (м, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,21-7,11 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 5,01-4,90 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,82-4,70 (дд, J=15,0, 7,0 Гц, 1H), 4,37-4,22 (т, J=15,1 Гц, 1H), 4,03-3,89 (м, 1H), 3,81-3,51 (м, 3H), 3,24-3,04 (м, 2H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,77 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,26 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,95-1,69 (м, 4H), 1,40-1,22 (м, 4H), 0,85 (д, J=19,7 Гц, 3H).

Пример 219: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



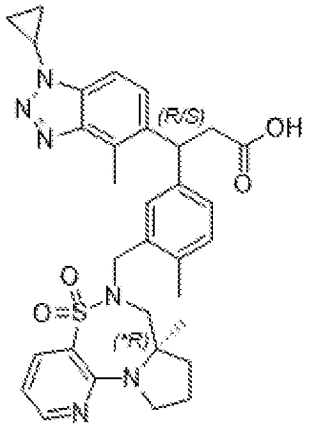
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 218) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (45 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39-8,36 (м, 1H), 8,13 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,95-6,88 (м, 1H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 2H), 2,85 (д, J=14,7 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,37-1,19 (м, 4H), 0,74 (с, 3H).

Пример 220: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



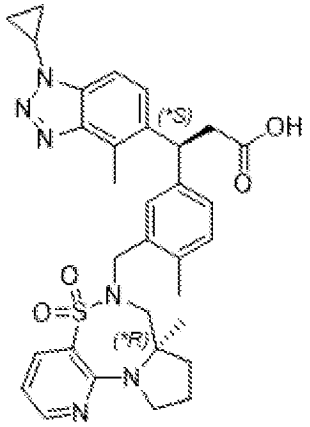
Второй элюируемый изомер (44 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 219, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,21-7,16 (с, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,92 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,76 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,25 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 1H), 3,24-3,04 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,37-1,18 (м, 4H), 0,80 (с, 3H).

Пример 221: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



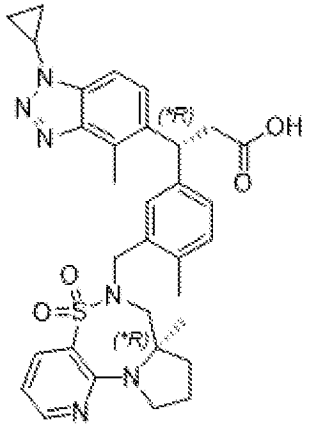
Указанное в заголовке соединение (55,2 мг, выход 31,4%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 209, при этом использовали (*R)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 40) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44-8,38 (м, 1H), 8,31-8,24 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 7,21-7,11 (м, 1H), 7,09-6,98 (м, 3H), 4,95 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,81-4,69 (м, 1H), 4,36-4,21 (м, 1H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,77-3,49 (м, 3H), 3,23-3,02 (м, 2H), 2,90-2,79 (м, 1H), 2,77 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,25 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,91-1,66 (м, 4H), 1,38-1,22 (м, 4H), 0,83 (д, J=20,1 Гц, 3H).

Пример 222: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 221) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (25 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,20-3,01 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,73 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,36-1,27 (м, 4H), 0,77 (с, 3H).

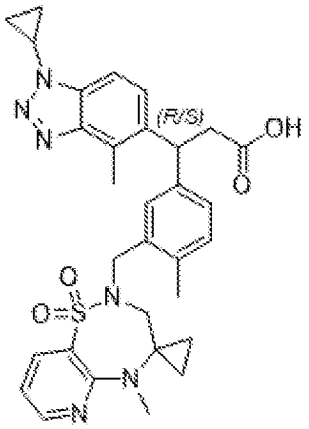
Пример 223: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (22 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 222, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,20 (с,

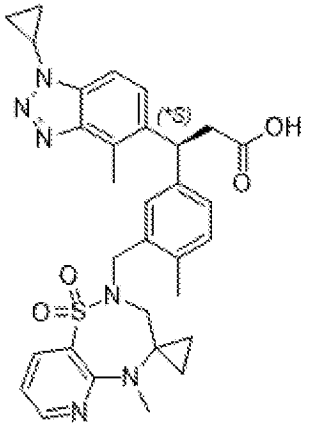
1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,72 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,18-3,00 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,89-1,70 (м, 4H), 1,35-1,26 (м, 4H), 0,73 (с, 3H).

Пример 224: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (82,7 мг, выход 48%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 214, при этом использовали 5'-метил-2',3'-дигидро-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 93) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида, указанное в заголовке соединение очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,22 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,99 (дд, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 4,90 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,27-2,98 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,38-1,22 (м, 4H), 1,01-0,82 (м, 4H).

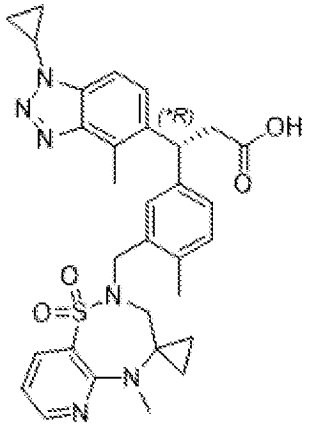
Пример 225: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

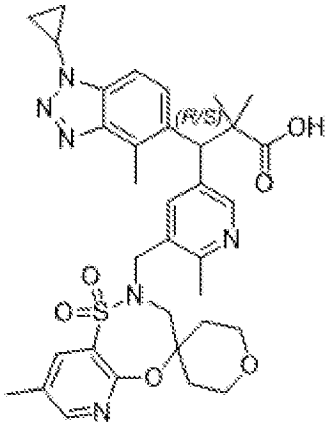
f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 224) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (34 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,23 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,90-6,86 (м, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,24-3,00 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,36-1,24 (м, 4H), 0,93-0,80 (м, 4H).

Пример 226: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (30 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 225, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; полученное m/z - 587,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (м, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,88 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,95 (т, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,22-3,01 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,23-2,21 (м, 3H), 1,36-1,20 (м, 4H), 0,93-0,82 (м, 4H).

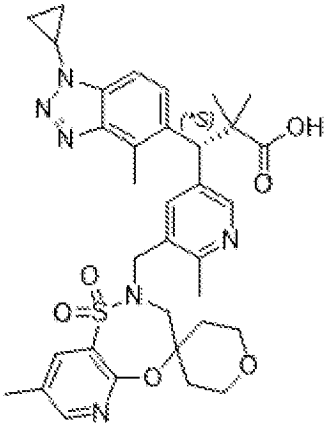
Пример 227: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (36,4 мг, выход 87%) получали в условиях,

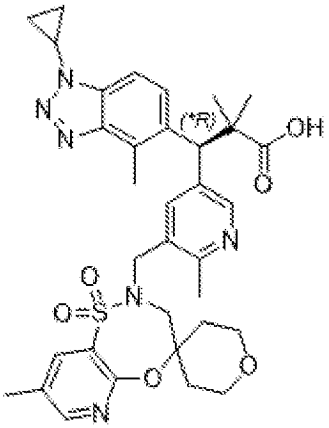
аналогичных описанным в примере 43, при этом использовали 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,-4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 37) вместо 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,-4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,3; полученное m/z - 661,3 $[M+H]^+$.

Пример 228: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



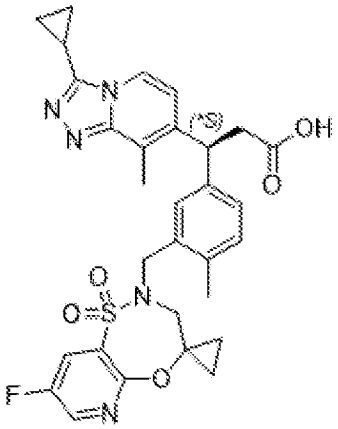
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 227) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AS-H, подвижная фаза: 85% CO_2, 15% MeOH с 0,1% NH_4OH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (44 мг) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,52 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,65 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,60-1,49 (м, 2H), 1,48-1,25 (м, 12H).

Пример 229: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



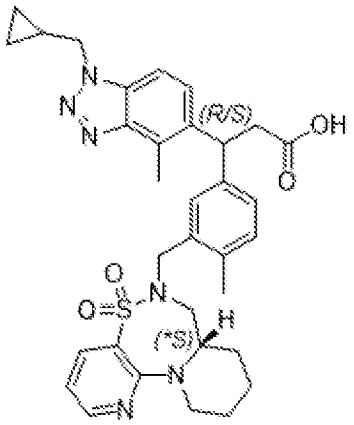
Второй элюируемый изомер (41 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 228, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (с, 1H), 8,29-8,26 (м, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,54 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,36 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,51-3,32 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,47-1,19 (м, 12H).

Пример 230: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



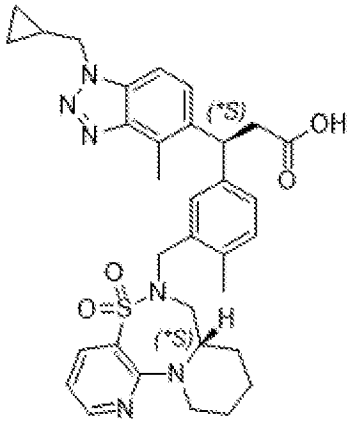
Указанное в заголовке соединение (82,6 мг, выход 97%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали этил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (полученный при синтезе промежуточного соединения 106, стадия E) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, 8'-фтор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 80) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, а реакцию гидролиза проводили при 50 °C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}FN_5O_5S$, 591,2; полученное m/z - 592,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,91 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,62-3,44 (м, 2H), 3,23-3,10 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,22-1,06 (м, 6H), 0,57-0,46 (м, 2H).

Пример 231: (R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (223 мг, выход 71,6%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,14 (м, 1H), 7,94-7,87 (м, 1H), 7,25-7,07 (м, 3H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,63 (дт, J=8,3, 4,5 Гц, 1H), 4,89-4,75 (м, 1H), 4,43-4,21 (м, 4H), 4,21-4,06 (м, 1H), 3,99 (т, J=15,4 Гц, 1H), 3,23-2,95 (м, 3H), 2,95-2,76 (м, 1H), 2,66 (д, J=17,6 Гц, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,64-1,04 (м, 8H), 0,60-0,46 (м, 2H), 0,46-0,31 (м, 2H).

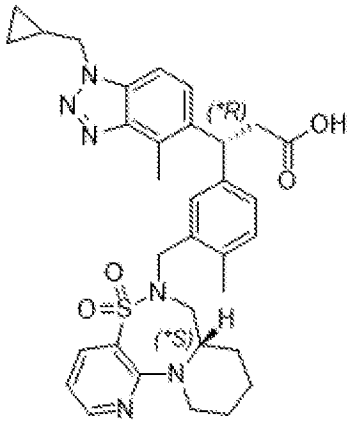
Пример 232: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 231) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak OZ-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (105 мг) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,70 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,47-4,33 (м, 4H), 4,17-4,01 (м, 2H), 3,29-3,01 (м, 3H), 2,99-2,77 (м, 2H), 2,76-2,65 (м,

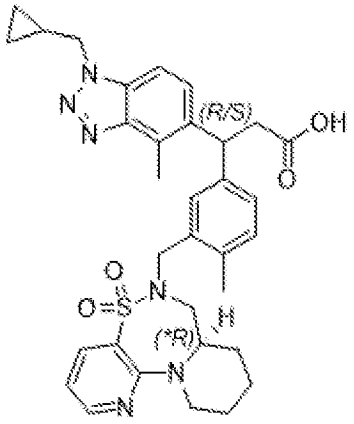
3H), 2,11 (с, 3H), 1,63-1,28 (м, 7H), 0,64-0,54 (м, 2H), 0,49-0,37 (м, 2H).

Пример 233: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (120 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 232, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (м, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 6,97 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,84-6,78 (м, 1H), 6,63 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,40-4,10 (м, 5H), 3,96 (д, J=14,8 Гц, 1H), 1,54-1,45 (м, 2H), 3,17-3,01 (м, 3H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,71-2,55 (м, 4H), 2,00 (с, 3H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 3H), 1,15-1,04 (м, 1H), 0,57-0,49 (м, 2H), 0,42-0,35 (м, 2H).

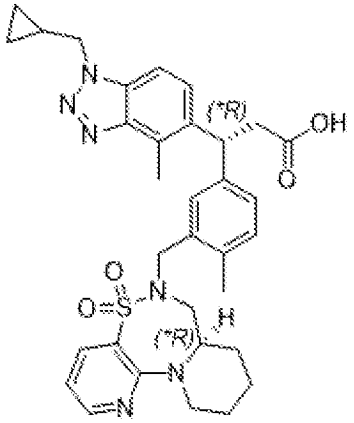
Пример 234: (R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (196 мг, выход 71%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 11, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,19-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d[1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида и очищали указанное в заголовке соединение посредством препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,25-7,08 (м,

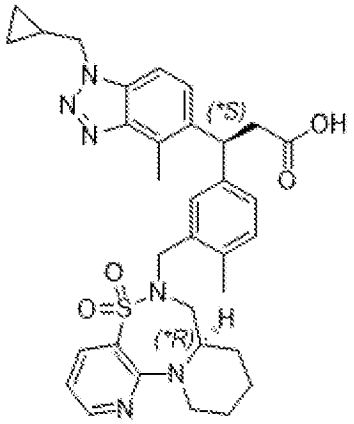
3H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 1H), 6,63 (дт, J=7,7, 4,1 Гц, 1H), 4,83 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,42-4,21 (м, 4H), 4,21-4,07 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 1H), 3,23-2,76 (м, 5H), 2,74-2,59 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 1,66-1,07 (м, 6H), 0,61-0,48 (м, 2H), 0,40 (дд, J=9,5, 5,0 Гц, 2H).

Пример 235: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 234) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (100 мг) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,80 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,49-4,40 (м, 4H), 4,21-4,08 (м, 2H), 3,19-2,98 (м, 5H), 2,84 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,70-1,46 (м, 3H), 1,40-1,09 (м, 4H), 0,65-0,59 (м, 2H), 0,51-0,42 (м, 2H).

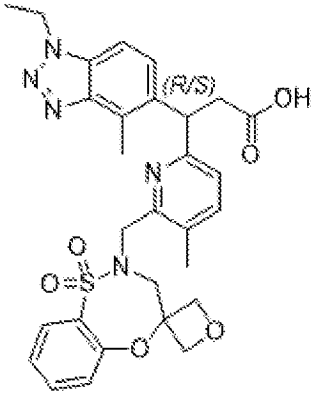
Пример 236: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (98 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 235, был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; полученное m/z - 615,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

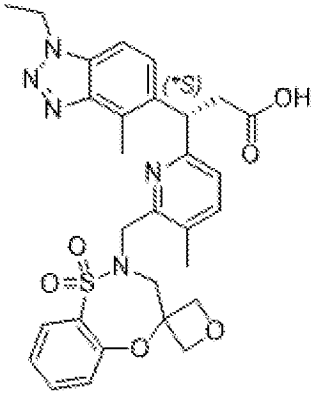
$CDCl_3$) δ 8,29-8,24 (м, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,52-4,38 (м, 4H), 4,21-4,09 (м, 2H), 3,22-2,99 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,67-1,23 (м, 7H), 0,67-0,59 (м, 2H), 0,50-0,45 (м, 2H).

Пример 237: (R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (129 мг, выход 91%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 7) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 108) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, а реакцию гидролиза проводили в течение ночи. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,87 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,42-7,27 (м, 3H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,16-5,04 (м, 1H), 4,92-4,75 (м, 3H), 4,75-4,52 (м, 3H), 4,40-4,25 (м, 1H), 4,04-3,78 (м, 2H), 3,38-3,26 (м, 1H), 2,96-2,73 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 1,69-1,52 (м, 3H), 1,52-1,43 (м, 1H).

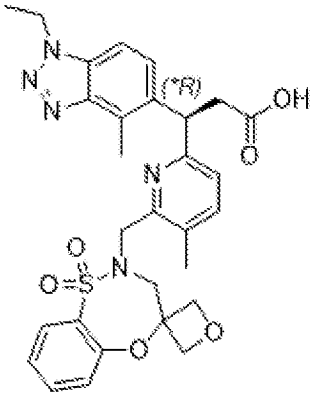
Пример 238: (*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-

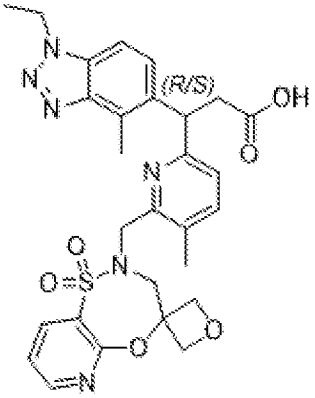
оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 237) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (50 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; полученное m/z - 578,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 6,85-6,82 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 4,91-4,79 (м, 4H), 4,68-4,59 (м, 3H), 4,34-4,28 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,86 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,62-1,57 (м, 3H).

Пример 239: (*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (48 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 238, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; полученное m/z - 578,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 6,85 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,10-5,04 (м, 1H), 4,91-4,77 (м, 4H), 4,69-4,57 (м, 3H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,62-1,57 (м, 3H).

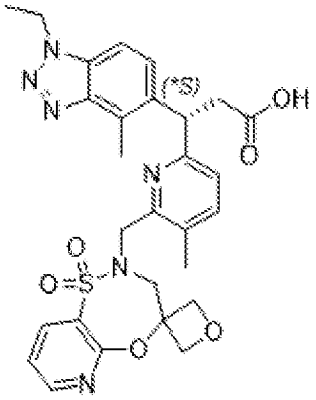
Пример 240: (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (118 мг, выход 85%) получали в условиях,

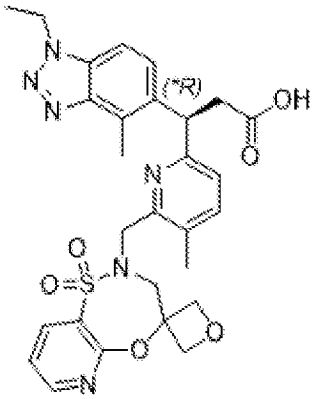
аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 108) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, а реакцию гидролиза проводили в течение ночи. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; полученное m/z - 579,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63-8,51 (м, 1H), 8,31-8,17 (м, 1H), 7,70-7,43 (м, 1H), 7,41-7,28 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,17-5,03 (м, 1H), 5,03-4,88 (м, 2H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,76-4,61 (м, 3H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,18-3,91 (м, 2H), 3,37-3,26 (м, 1H), 2,97-2,77 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,64-1,55 (м, 3H).

Пример 241: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



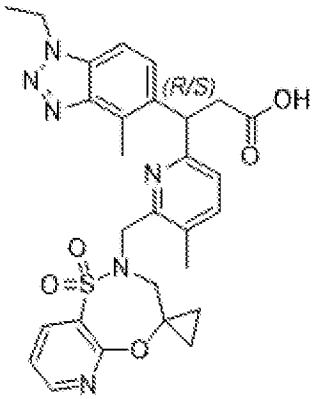
Смесь изомеров (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 240) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (42 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; полученное m/z - 579,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61-8,56 (м, 1H), 8,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 5,15-5,00 (м, 1H), 5,00-4,75 (м, 4H), 4,70-4,59 (м, 3H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 1,63-1,55 (м, 3H).

Пример 242: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



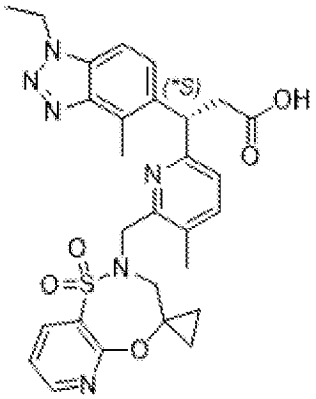
Второй элюируемый изомер (44 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 241, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; полученное m/z - 579,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61-8,54 (м, 1H), 8,29-8,23 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,94-4,74 (м, 4H), 4,69-4,60 (м, 3H), 4,36-4,26 (м, 1H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 4H), 2,42-2,38 (м, 3H), 1,62-1,55 (м, 3H).

Пример 243: (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



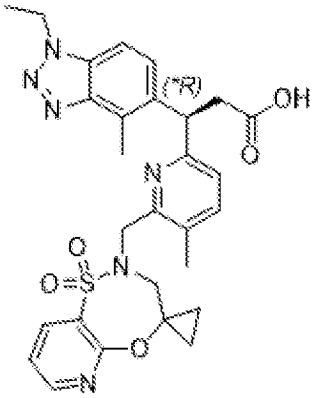
Указанное в заголовке соединение (63 мг, выход 33%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 186, при этом использовали 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 5) вместо (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида, этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 108) вместо этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата, а реакцию гидролиза проводили в течение ночи. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_5S$, 562,2; полученное m/z - 563,2 $[M+H]^+$.

Пример 244: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



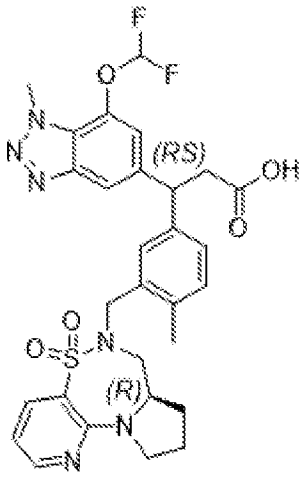
Смесь изомеров (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 243) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (29 мг) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,62 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,51-4,37 (м, 2H), 3,73-3,53 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 4H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 3H), 1,24-1,11 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 245: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



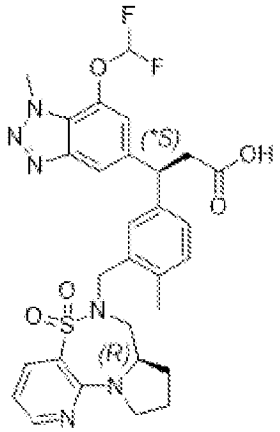
Второй элюируемый изомер (28 мг) после разделения изомеров посредством хиральной СФХ, описанного в примере 244, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,62 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,50-4,36 (м, 2H), 3,71-3,52 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 4H), 2,62-2,55 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,23-1,11 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 246: 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



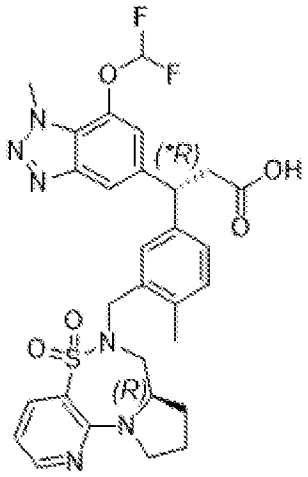
В раствор метил 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 1, стадия B, 112 мг, 0,276 ммоль) в THF (4,5 мл) последовательно добавляли (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4, 99,2 мг, 0,414 ммоль), трифенилфосфиновую полистирольную смолу (184 мг, 3 ммоль/г, 0,552 ммоль) и DIAD (0,108 мл, 0,553 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на воздухе при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли вторую часть трифенилфосфиновой полистирольной смолы и DIAD (те же количества, что указаны выше) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли третью часть трифенилфосфиновой полистирольной смолы и DIAD (те же количества, что указаны выше) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси MeOH (4 мл) и водного раствора NaOH (1,0 M, 0,83 мл, 0,83 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали на масляной бане при 90°C в течение 80 минут. pH реакционной смеси доводили до 3 с помощью 1 H водного раствора HCl, после чего реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN - H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения и его трифторуксусной соли (72 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42-8,27 (м, 1H), 8,24 (тд, J=5,8, 2,2, Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,16-6,90 (м, 5H), 6,88-6,46 (м, 1H), 5,04-4,85 (м, 1H), 4,64-4,41 (м, 6H), 3,83-3,64 (м, 2H), 3,44 (ддд, J=15,9, 12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,14-2,93 (м, 3H), 2,28 (д, J=9,1 Гц, 3H), 2,18-1,96 (м, 2H), 1,94-1,58 (м, 2H).

Пример 247: (*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты трифторацетата (пример 246, 67 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (20 мг, 36%) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,27 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,27-6,84 (м, 6H), 4,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,50-4,41 (м, 4H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,61 (дт, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 3,23-3,03 (м, 3H), 2,92 (т, J=12,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,52-1,43 (м, 1H).

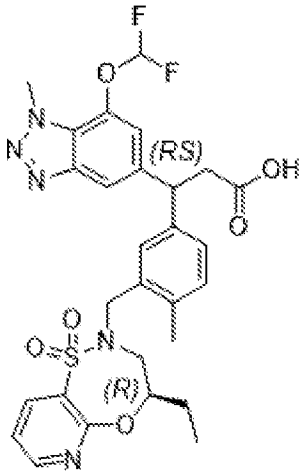
Пример 248: (*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (22 мг, 39%) после разделения посредством хиральной СФХ, описанного в примере 247, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,27 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,26-6,83 (м, 6H), 4,65 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,48-4,40 (м, 4H), 4,39-4,33 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,17 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,11 (д, J=8,1 Гц, 2H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,27 (с,

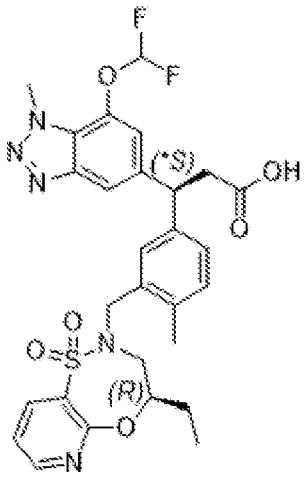
3H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,72-1,56 (м, 1H), 1,50-1,39 (м, 1H).

Пример 249: 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



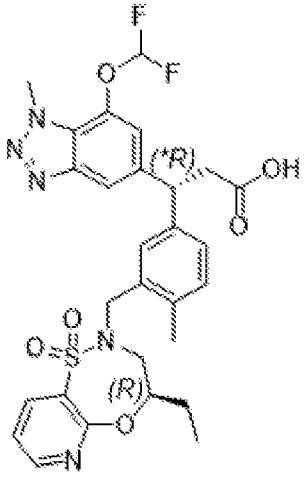
(R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 91, 75,3 мг, 0,330 ммоль) растворяли в DMF (0,75 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 39,6 мг, 0,990 ммоль). Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. Добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата в DMF (пример 1, стадия C, 1,0 мл, 0,30 M, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 40 минут. Добавляли водный раствор NaOH (0,60 мл, 1,0 M, 0,60 ммоль) и нагревали смесь на масляной бане при 60°C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN - H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения и его трифторуксусной соли (94,6 мг) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; полученное m/z - 602,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (дд, J=4,6, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,69 (т, J=72,8 Гц, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,48-4,37 (м, 5H), 4,05 (дд, J=14,4, 1,3 Гц, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,75-1,61 (м, 1H), 1,55-1,40 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 250: (*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь 3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты и ее соли с трифторуксусной кислотой (пример 249, 92 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (36 мг, 44%) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; полученное m/z - 602,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,46 (уш. с, 1H), 8,29 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 5,1, Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,24-6,86 (м, 4H), 4,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,94 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=15,4, 10,4 Гц, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,62-1,49 (м, 1H), 1,41-1,24 (м, 1H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H).

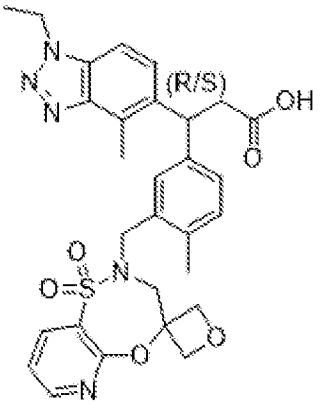
Пример 251: (*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (34 мг, 42%) после разделения смеси посредством хиральной СФХ, описанного в примере 250, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; полученное m/z - 602,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,46 (уш. с, 1H), 8,29 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,41 (дд, J=7,6,

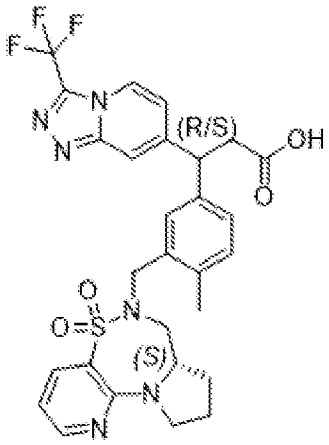
5,1, Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,24-6,85 (м, 4H), 4,64 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,42 (с, 3H), 4,28-4,19 (м, 1H), 3,94 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=15,4, 10,4, Гц, 1H), 3,20-3,00 (м, 2H), 2,93 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,36-1,23 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 252: 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



DMF (1,1 мл) добавляли в смесь 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 59, 71 мг, 0,29 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 13 мг, 0,33 ммоль), охлажденную до 0 °C. Через 10 минут добавляли раствор этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата (промежуточное соединение 31, 90 мг, 0,23 ммоль) в DMF (0,45 мл) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 2 часа добавляли дополнительное количество гидрида натрия (15 мг) и оставляли смесь перемешиваться в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали фильтрат посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 11%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; полученное m/z - 578,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,58 (м, 1H), 8,22 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 4,90 – 4,80 (м, 1H), 4,70 – 4,60 (м, 2H), 4,46 – 4,35 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,58 – 2,54 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,49 – 1,42 (м, 3H).

Пример 253: 3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил (E)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилат. Смесь, содержащую 7-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (промежуточное соединение 110, 441 мг, 1,66 ммоль), ацетат натрия (372 мг, 4,54 ммоль), катализатор Германа (172 мг, 0,183 ммоль), этилакрилат (0,8 мл, 7,4 ммоль) и DMA (7 мл), помещали в герметичную пробирку и нагревали при 150°C в микроволновом реакторе. Через 1 час смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат и фильтровали смесь через диатомит. Потом добавляли гексаны, а органический раствор последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и объединяли с органическим слоем из отдельной мелкомасштабной реакции, начинающейся с 55 мг 7-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина. Объединенные органические слои абсорбировали на диатомите для очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (гексаны-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (407 мг, 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$, 285,1; полученное m/z - 286,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,68 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,58 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 3H).

Стадия B: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Триэтиламин (0,35 мл, 2,5 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (55 мг, 0,11 ммоль) последовательно добавляли в суспензию этил (E)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (283 мг, 0,992 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата (промежуточное соединение 20, 583 мг, 2,01 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,5 мл). Реакционный сосуд нагревали до 95 °C. Через 45 минут добавляли этилацетат, гексаны и полунасыщенный водный раствор хлорида натрия. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и объединяли с органическим слоем из отдельной мелкомасштабной реакции, начинающейся с 100 мг этил (E)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата. Добавляли диатомит и концентрировали суспензию досуха при пониженном давлении. Твердые вещества очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (408 мг), которое использовали без

дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{22}F_3N_3O_4$, 449,2; полученное m/z - 450,1 $[M+H]^+$.

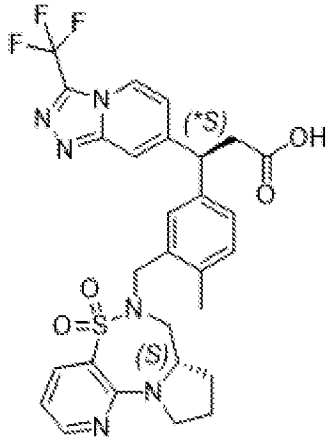
Стадия C: этил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Карбонат калия (304 мг, 2,2 ммоль) добавляли в раствор этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (390 мг, 0,868 ммоль) в этаноле (7 мл) при комнатной температуре. Через 18 часов смесь разделяли между этилацетатом, гексанами и водой. Слои разделяли, а органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и затем абсорбировали на диатомите. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) позволила получить указанное в заголовке соединение (219 мг, 62%) в виде желтой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; полученное m/z - 408,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: этил 3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропилазодикарбоксилат (0,0725 мл, 0,363 ммоль) добавляли в смесь этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (100 мг, 0,245 ммоль), (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 75, 89 мг, 0,37 ммоль) и трифенилфосфина (123 мг, 0,368 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли дополнительное количество диизопропилазодикарбоксилата (0,0725 мл) и трифенилфосфина (100 мг). Через 20 минут смесь фильтровали через диатомит и затем фильтрат абсорбировали на диатомите. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) позволила получить указанное в заголовке соединение (137 мг, 89%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: 3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (137 мг, 0,218 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (0,44 мл, 0,44 ммоль) и THF (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH реакционной смеси 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% NH_4OH). Чистые фракции, полученные после препаративной основной ВЭЖХ, собирали, концентрировали при пониженном давлении, доводили pH до 3-4 с помощью 1 М водного раствора HCl и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического

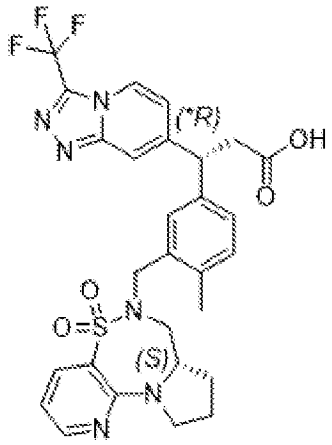
растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (с, 1Н), 8,51 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 8,38 – 8,32 (м, 1Н), 8,05 – 7,97 (м, 2Н), 7,35 – 7,24 (м, 2Н), 7,19 – 7,13 (м, 2Н), 6,97 – 6,87 (м, 1Н), 4,61 – 4,52 (м, 1Н), 4,37 – 4,13 (м, 3Н), 3,68 – 3,56 (м, 1Н), 3,56 – 3,45 (м, 1Н), 3,27 – 2,88 (м, 4Н), 2,23 (с, 3Н), 2,02 – 1,82 (м, 1Н), 1,76 – 1,55 (м, 2Н), 1,42 (с, 1Н).

Пример 254: (*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



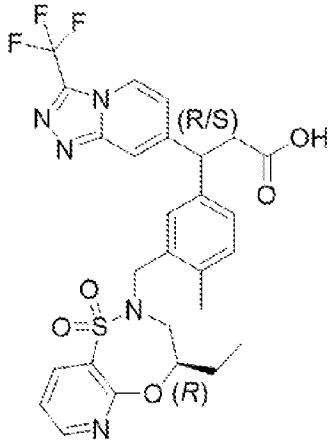
Смесь изомеров 3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 253, 47 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (18 мг) был обозначен (*S). МС: масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 600,2 $[M]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 8,37 – 8,32 (м, 1Н), 8,01 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,33 – 7,25 (м, 2Н), 7,18 – 7,12 (м, 2Н), 6,92 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1Н), 4,61 – 4,53 (м, 1Н), 4,35 – 4,15 (м, 3Н), 3,69 – 3,57 (м, 1Н), 3,57 – 3,47 (м, 1Н), 3,21 – 2,92 (м, 4Н), 2,22 (с, 3Н), 1,94 – 1,81 (м, 1Н), 1,78 – 1,66 (м, 2Н), 1,41 (с, 1Н).

Пример 255: (*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (20 мг) после хирального разделения, описанного в примере 254, был обозначен (*R). МС: масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 600,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,92 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,51 (м, 1H), 4,37 – 4,22 (м, 2H), 4,20 – 4,11 (м, 1H), 3,66 – 3,54 (м, 1H), 3,50 (с, 1H), 3,19 – 3,07 (м, 2H), 3,04 – 2,87 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,70 – 1,55 (м, 2H), 1,47 – 1,37 (м, 1H).

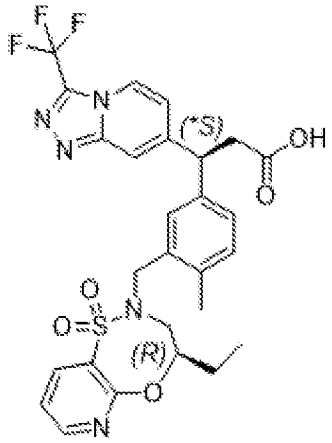
Пример 256: 3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (118 мг, 77%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 253, при этом использовали (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 91) вместо (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,29 (с, 1H), 8,58-8,53 (м, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,47 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 2H), 4,59-4,50 (м, 1H), 4,45 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,39-4,23 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,12-2,98 (м, 1H), 2,89-2,73 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,60-1,31 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 3H).

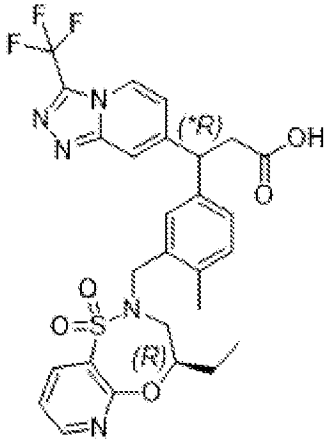
Пример 257: (*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 256) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (47 мг) был обозначен (*S). МС: масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; полученное m/z - 589,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,46 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 4,59-4,50 (м, 1H), 4,45 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 3,89 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,18-3,05 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,86 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 1H), 0,97-0,87 (м, 3H).

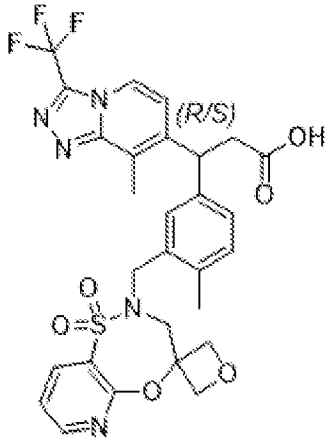
Пример 258: (*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (47 мг) после хирального разделения, описанного в примере 257, был обозначен (*R). МС: масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; полученное m/z - 589,2$[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57-8,53 (м, 1H), 8,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,25-8,21 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,27 (с,

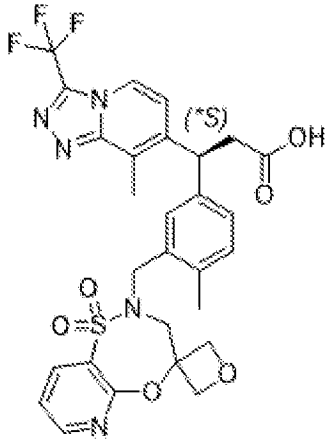
1H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,45 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,88 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,78 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,49-1,37 (м, 1H), 1,27-1,13 (м, 1H), 0,85-0,76 (м, 3H).

Пример 259: 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (86 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 618,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,57 (м, 1H), 8,33 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 – 8,19 (м, 1H), 7,53 – 7,48 (м, 1H), 7,23 – 7,16 (м, 2H), 7,14 – 7,08 (м, 2H), 4,88 – 4,80 (м, 1H), 4,44 – 4,20 (м, 6H), 3,84 – 3,72 (м, 2H), 2,77 – 2,69 (м, 5H), 2,20 (с, 3H).

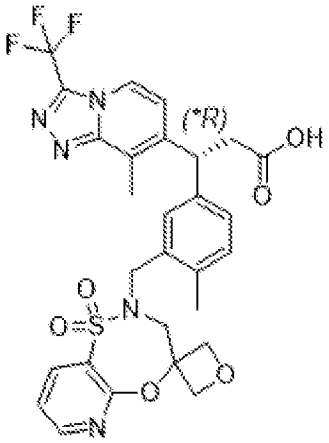
Пример 260: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 259, 80 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм,

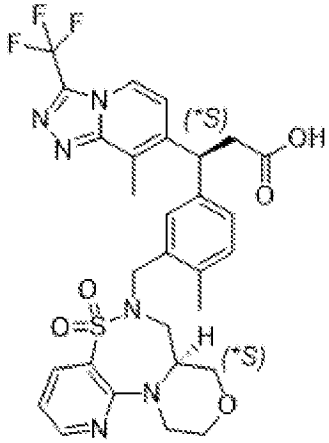
подвижная фаза: 65% CO_2, 30% i-PrOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (37 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 618,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 6H), 3,85-3,71 (м, 2H), 3,02 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Пример 261: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (39 мг) после хирального разделения, описанного в примере 260, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 618,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62-8,58 (м, 1H), 8,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 2H), 4,86-4,79 (м, 1H), 4,44-4,20 (м, 6H), 3,84-3,72 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 5H), 2,19 (с, 3H).

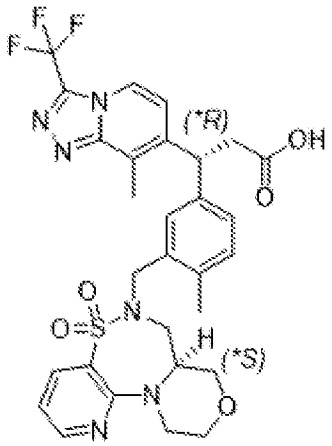
Пример 262: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (49 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное

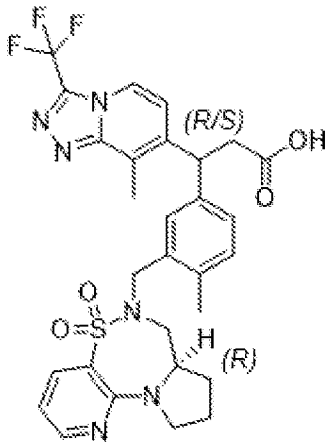
соединение 13) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A, и следующих условиях разделения посредством хиральной СФХ на стадии B: неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH. Указанное в заголовке соединение было первым элюируемым изомером и обозначено (*S,*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; полученное m/z - 631,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 – 8,33 (м, 2H), 8,05 – 8,00 (м, 1H), 7,29 – 7,24 (м, 1H), 7,24 – 7,11 (м, 3H), 7,01 – 6,95 (м, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,36 – 4,21 (м, 3H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,66 – 3,55 (м, 2H), 3,53 – 3,39 (м, 2H), 3,31 – 3,24 (м, 1H), 3,24 – 3,13 (м, 1H), 3,09 – 2,96 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 263: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



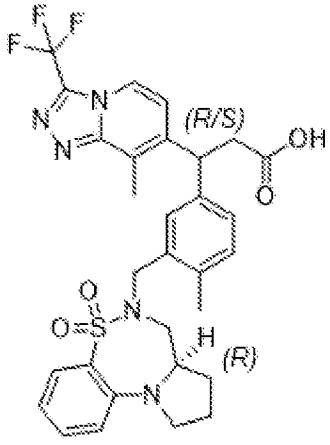
Второй элюируемый изомер (45 мг) после хирального разделения, описанного в примере 262, был обозначен (*R, *S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; полученное m/z - 631,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 – 8,32 (м, 2H), 8,05 – 7,99 (м, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 7,18 – 7,07 (м, 2H), 7,00 – 6,94 (м, 1H), 4,91 – 4,80 (м, 1H), 4,39 – 4,28 (м, 2H), 4,25 – 4,05 (м, 2H), 3,62 – 3,41 (м, 4H), 3,24 – 3,08 (м, 3H), 3,01 – 2,84 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Пример 264: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (92 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,44 – 8,37 (м, 1H), 8,37 – 8,31 (м, 1H), 8,04 – 7,97 (м, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 1H), 7,23 – 7,12 (м, 3H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,41 – 4,12 (м, 3H), 3,67 – 3,54 (м, 1H), 3,54 – 3,43 (м, 1H), 3,18 – 2,86 (м, 4H), 2,78 – 2,69 (м, 3H), 2,26 – 2,19 (м, 3H), 1,97 – 1,79 (м, 1H), 1,75 – 1,54 (м, 2H), 1,48 – 1,36 (м, 1H).

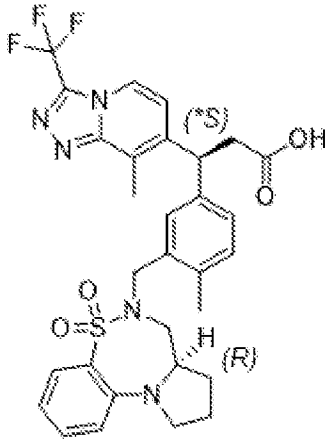
Пример 265: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (109 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 83) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (с, 1H), 8,41 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,77 – 7,66 (м, 1H), 7,51 – 7,41 (м, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 7,22 – 7,12 (м, 3H), 7,07 – 6,93 (м, 2H), 4,89 – 4,76 (м, 1H), 4,27 – 3,88 (м, 3H), 3,27 (с,

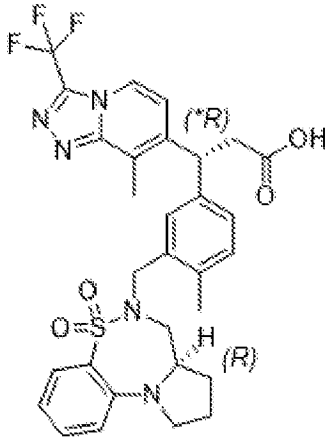
2H), 3,17 – 3,04 (м, 2H), 3,04 – 2,80 (м, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 3H), 2,28 – 2,19 (м, 3H), 1,98 – 1,52 (м, 3H), 1,36 (с, 1H).

Пример 266: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 265, 98 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% i-PrOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (39 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 – 7,11 (м, 2H), 7,05 – 6,92 (м, 2H), 4,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,25 – 3,99 (м, 3H), 3,30 – 3,22 (м, 2H), 3,15 – 3,03 (м, 2H), 3,03 – 2,93 (м, 1H), 2,85 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,01 – 1,85 (м, 1H), 1,75 – 1,53 (м, 2H), 1,40 – 1,32 (м, 1H).

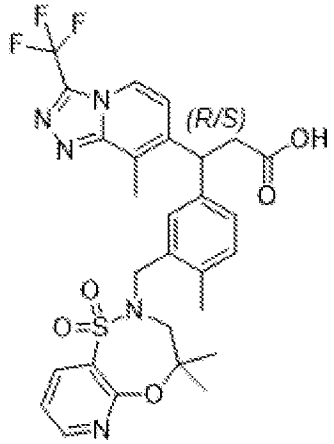
Пример 267: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (38 мг) после хирального разделения, описанного в примере 266, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$,

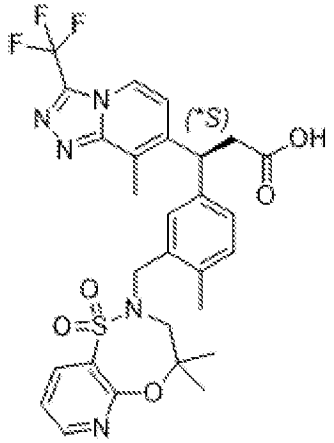
613,2; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,76 – 7,69 (м, 1H), 7,49 – 7,42 (м, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 3H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,27 – 4,15 (м, 1H), 4,15 – 4,05 (м, 1H), 4,05 – 3,86 (м, 1H), 3,31 – 3,23 (м, 2H), 3,13 – 3,05 (м, 2H), 3,00 – 2,85 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,91 – 1,63 (м, 3H), 1,40 – 1,30 (м, 1H).

Пример 268: 3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (118 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 82) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,52-8,46 (м, 1H), 8,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,49-4,34 (м, 2H), 3,68-3,40 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,14-1,05 (м, 6H).

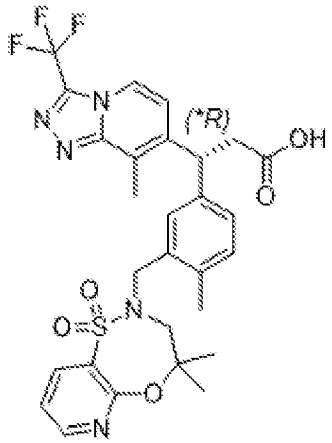
Пример 269: (*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-

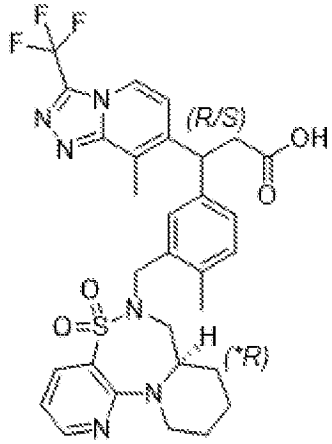
b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 268, 100 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (49 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,50 – 8,47 (м, 1H), 8,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,16 – 8,11 (м, 1H), 7,43 – 7,38 (м, 1H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,89 – 4,81 (м, 1H), 4,49 – 4,34 (м, 2H), 3,65 – 3,41 (м, 2H), 3,19 – 3,06 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,18 – 1,04 (м, 6H).

Пример 270: (*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



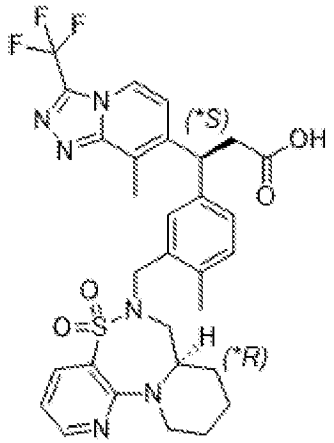
Второй элюируемый изомер (48 мг) после хирального разделения, описанного в примере 269, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; полученное m/z - 604,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,48-4,34 (м, 2H), 3,65-3,42 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,18-1,03 (м, 6H).

Пример 271: 3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



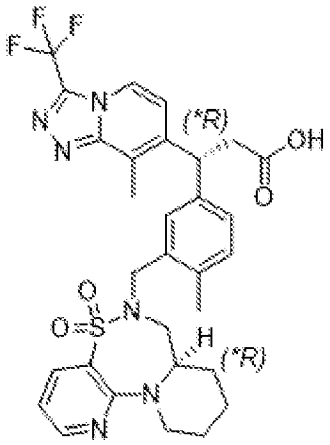
Указанное в заголовке соединение (139 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 8,45 – 8,38 (м, 1H), 8,33 – 8,29 (м, 1H), 8,00 – 7,96 (м, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 1H), 7,24 – 7,14 (м, 3H), 6,94 – 6,89 (м, 1H), 4,88 – 4,78 (м, 1H), 4,37 – 4,12 (м, 3H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 3,29 – 3,02 (м, 5H), 2,78 – 2,69 (м, 3H), 2,19 – 2,12 (м, 3H), 1,61 – 1,18 (м, 6H).

Пример 272: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



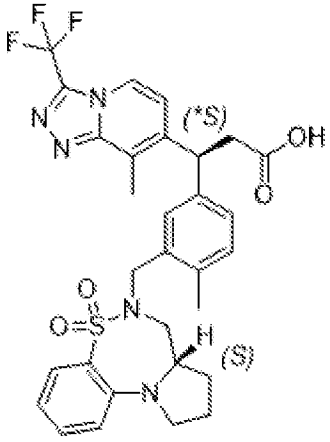
Смесь изомеров 3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 271, 121 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IA 2×15 см, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (56 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,35 – 8,29 (м, 1H), 8,02 – 7,95 (м, 1H), 7,34 – 7,13 (м, 4H), 6,96 – 6,89 (м, 1H), 4,92 – 4,80 (м, 1H), 4,40 – 4,23 (м, 2H), 4,23 – 4,01 (м, 2H), 3,25 – 3,00 (м, 5H), 2,76 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,58 – 1,03 (м, 6H).

Пример 273: (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



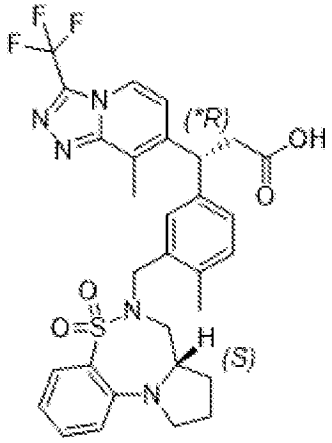
Второй элюируемый изомер (55 мг) после хирального разделения, описанного в примере 272, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,98 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,31-4,15 (м, 3H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,60-1,18 (м, 6H).

Пример 274: (*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



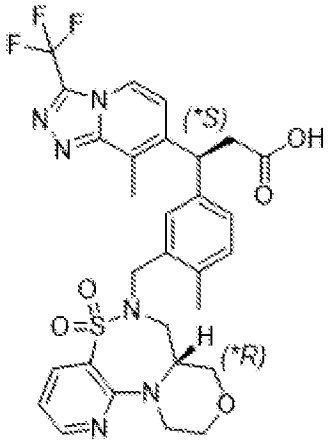
Указанное в заголовке соединение (63 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 84) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A и хиральную СФХ с изократической подвижной фазой 60% CO_2 и 40% MeOH. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 3H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,26-3,88 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 2H совпадает с водой), 3,14-3,03 (м, 2H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,90-1,63 (м, 3H), 1,40-1,32 (м, 1H).

Пример 275: (*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (62 мг) после хирального разделения, описанного в примере 274, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 7,03-6,93 (м, 2H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,23-3,99 (м, 3H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 3H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,73-1,53 (м, 2H), 1,40-1,33 (м, 1H).

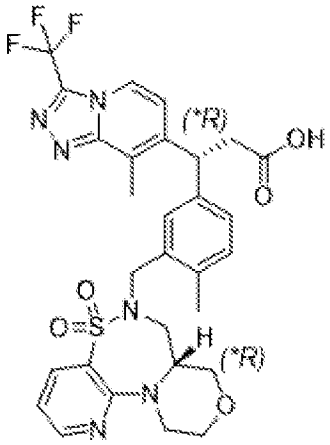
Пример 276: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (42 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (*R)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 14) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид на стадии A и следующие условия хиральной СФХ на стадии B: неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; полученное m/z - 631,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,38 (с, 1H), 8,41-8,31 (м, 2H), 8,06-7,99

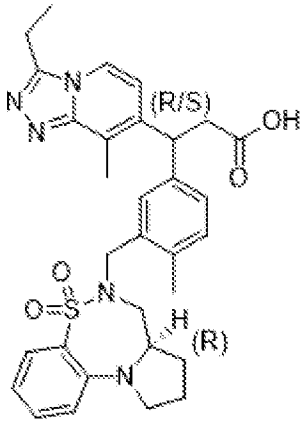
(м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 1H), 4,90-4,79 (м, 1H), 4,39-4,27 (м, 2H), 4,26-4,17 (м, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,62-3,39 (м, 5H), 3,26-3,06 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Пример 277: (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (62 мг) после хирального разделения, описанного в примере 276, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; полученное m/z - 631,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,42-8,32 (м, 2H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,31-7,12 (м, 4H), 7,01-6,94 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,36-4,21 (м, 3H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,53-3,38 (м, 2H), 3,29-3,05 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 278: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь этил (E)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)акрилата (промежуточное соединение 112, 248 мг, 0,956 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата (промежуточное соединение 20, 834 мг, 2,87 ммоль), 1 М водного раствора гидроксида калия (1,2 мл, 1,2 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ в диоксане (5,2 мл) перемешивали при

комнатной температуре. Через 5 часов смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, а затем абсорбировали на диатомите для очистки посредством флэш-хроматографии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}N_3O_4$, 423,2; полученное m/z - 424,2 $[M+H]^+$.

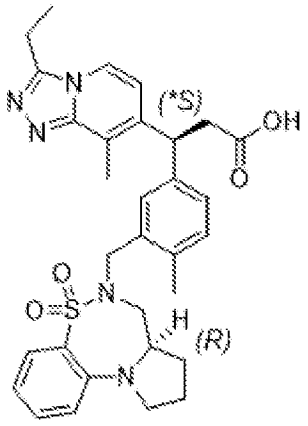
Стадия B: этил-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. Смесь этил-3-(3-(ацетоксиметил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (279 мг, 0,659 ммоль) и карбоната калия (390 мг, 2,82 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 24 часа смесь разделяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем абсорбировали на диатомите для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, 71%), которое использовали на следующей стадии без дополнительного получения характеристик. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; полученное m/z - 382,2 $[M+H]^+$. В альтернативном варианте указанное в заголовке соединение можно также получать в условиях, аналогичных описанным выше для стадии A, используя (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту вместо 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата и триэтиламин вместо гидроксида калия в качестве основания.

Стадия C: этил 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (176 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, стадия A, используя (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 83) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида и этил 3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат вместо этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{39}N_5O_4S$, 601,3; полученное m/z - 602,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (132 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, стадия B, используя этил 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо этил 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; полученное m/z -

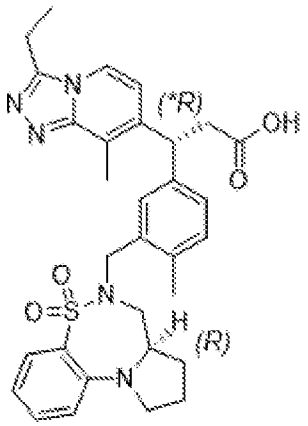
574,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 8,15 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 1H), 4,82-4,68 (м, 1H), 4,27-3,92 (м, 3H), 3,12-2,82 (м, 6H), 2,66-2,56 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,97-1,50 (м, 3H), 1,42-1,26 (м, 4H), 3,30-3,23 (м, 2H).

Пример 279: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 278, 126 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: LUX-CEL-4, 2×25 см; подвижная фаза: 40% метанол, 10% ацетонитрил, 50% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (61 мг) был обозначен (*S): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,81-6,77 (м, 1H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,24-4,00 (м, 3H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,10-2,79 (м, 6H), 2,64 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,72-1,52 (м, 2H), 1,39-1,27 (м, 4H).

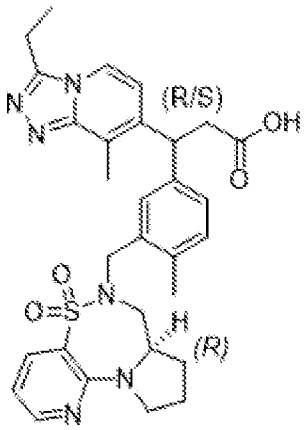
Пример 280: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (63 мг) после хирального разделения, описанного в примере 279, был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (уш. с, 1H), 8,14

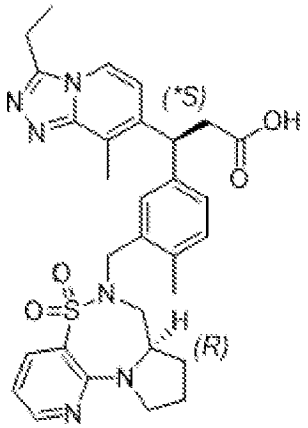
(д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,26-7,09 (м, 3H), 7,05-6,94 (м, 2H), 6,85 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,23-3,88 (м, 3H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,08-2,86 (м, 6H), 2,60 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,93-1,60 (м, 3H), 1,38-1,26 (м, 4H).

Пример 281: 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (50 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 278, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,37-12,13 (с, 1H), 8,37-8,33 (м, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,90-6,78 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,40-4,12 (м, 3H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,16-2,88 (м, 6H), 2,65-2,58 (м, 3H), 2,24-2,17 (м, 3H), 2,01-1,82 (м, 1H), 1,77-1,55 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 1H), 1,35-1,27 (м, 3H).

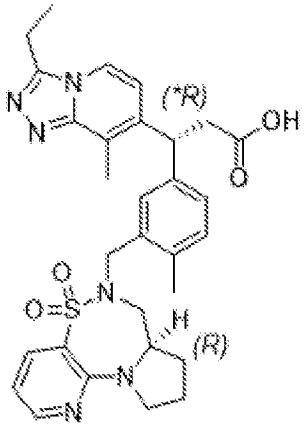
Пример 282: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-

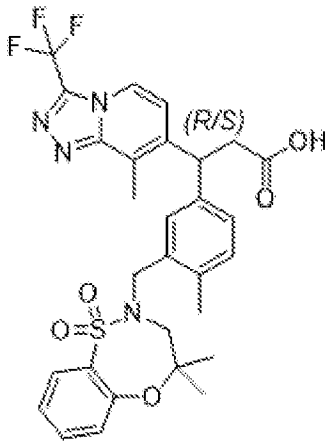
[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 281, 45 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 50% метанол, 50% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (23 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,32 (м, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,78-4,71 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 3,07-2,88 (м, 5H), 2,63 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,92 (д, J=19,0 Гц, 1H), 1,72-1,52 (м, 2H), 1,41 (д, J=11,5 Гц, 1H), 1,35-1,27 (м, 3H);

Пример 283: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



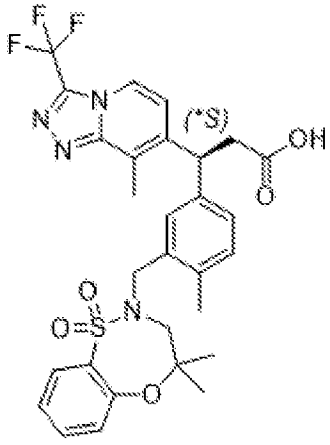
Второй элюируемый изомер (22 мг) после хирального разделения, описанного в примере 282, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,32 (м, 1H), 8,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 4,31-4,14 (м, 3H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,12-2,86 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,40 (с, 1H), 1,35-1,26 (м, 3H).

Пример 284: 3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



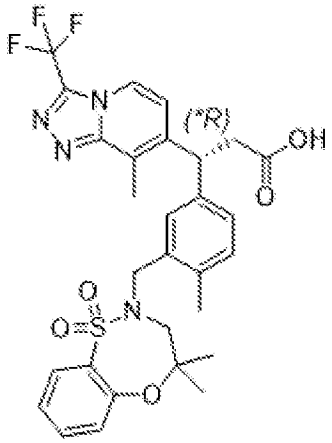
Указанное в заголовке соединение (132 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксид (промежуточное соединение 81) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,32-7,10 (м, 6H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,46-4,28 (м, 2H), 3,53-3,32 (м, 2H), 3,20-3,06 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,12-0,96 (м, 6H).

Пример 285: (*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



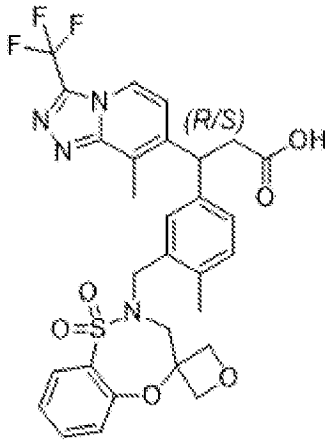
Смесь изомеров 3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 284, 98 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 45% этанол, 55% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (39 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 3H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 2H), 3,55-3,33 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,12-0,99 (м, 6H).

Пример 286: (*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (43 мг) после хирального разделения, описанного в примере 285, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,26-7,10 (м, 5H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 2H), 3,53-3,33 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H).

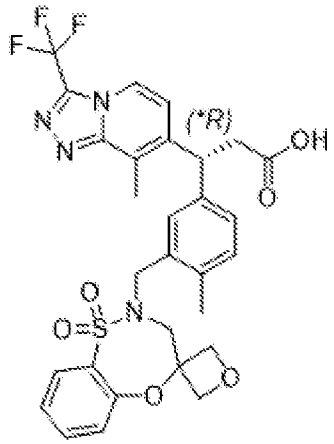
Пример 287: 3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (96 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 7) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; полученное m/z - 617,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,27-4,14

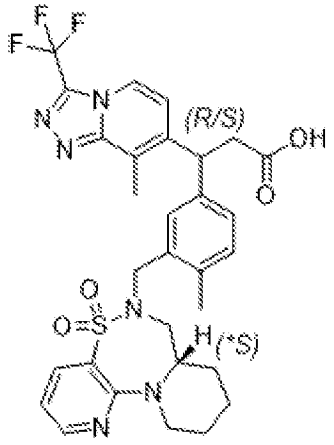
(м, 3H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,2 (с, 3H).

Пример 288: (*R)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 287, 89 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 45% этанол, 55% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (43 мг) представлял собой пример 26 и был обозначен (*S). Второй элюируемый изомер был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; полученное m/z - 617,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,27 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 3H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

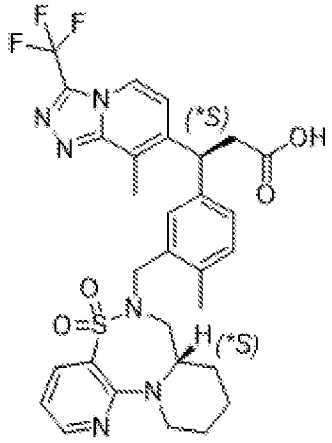
Пример 289: 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (171 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-

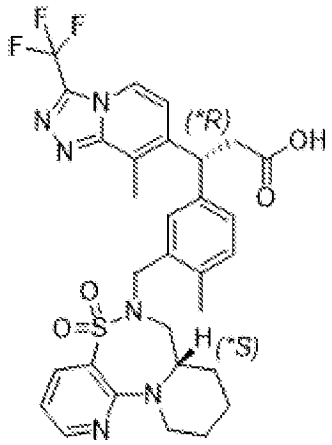
дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,44-8,39 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 3H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,29-3,02 (м, 5H), 2,78-2,70 (м, 3H), 2,20-2,12 (м, 3H), 1,62-1,09 (м, 6H).

Пример 290: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



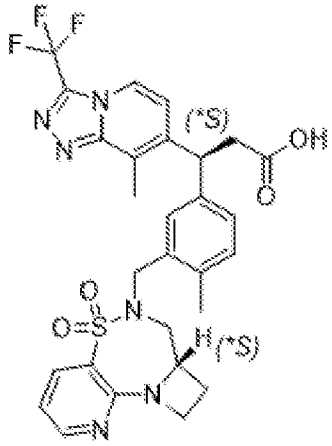
Смесь изомеров 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 289, 117 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK IA, 2×25 см; подвижная фаза: 40% метанол, 60% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (54 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 8,47-8,39 (м, 1H), 8,34-8,27 (м, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,26-7,11 (м, 3H), 6,95-6,88 (м, 1H), 4,82 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,14 (м, 3H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,64-1,13 (м, 6H).

Пример 291: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (59 мг) после хирального разделения, описанного в примере 290, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,49 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,33-8,28 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,91-4,77 (м, 1H), 4,38-4,21 (м, 2H), 4,19-4,01 (м, 2H), 3,25-2,99 (м, 5H), 2,76 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,58-1,04 (м, 6H).

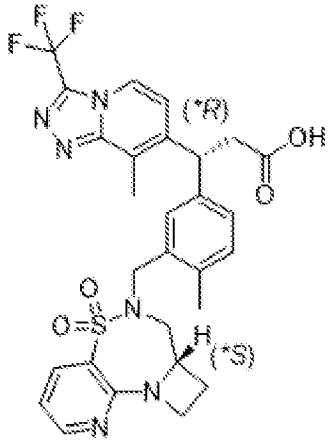
Пример 292: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-Диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (93 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 113) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A и следующие условия хиральной СФХ после стадии B: неподвижная фаза: Chiracel OD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO2, 50% EtOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,58-12,14 (с, 1H), 8,42-8,37 (м, 2H), 8,02-7,98 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,34-7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,21-7,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17-7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02-6,98 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 4,86-4,78 (м, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 4,46-4,39 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,09-4,01 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H),

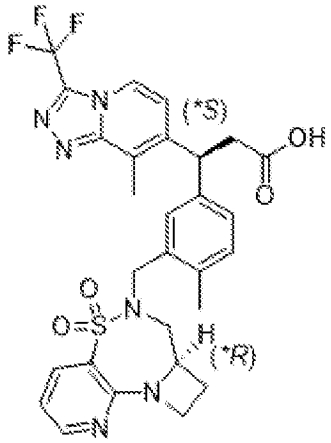
3,60-3,53 (м, 1H), 3,14-3,08 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,76-2,71 (с, 3H), 2,28-2,23 (с, 3H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H).

Пример 293: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (94 мг) после хирального разделения, описанного в примере 292, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,49-12,17 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,33-7,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,02-6,98 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,50-4,39 (м, 2H), 4,15-4,06 (м, 1H), 4,06-4,01 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,17-3,02 (м, 2H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,76-2,71 (с, 3H), 2,28-2,23 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H).

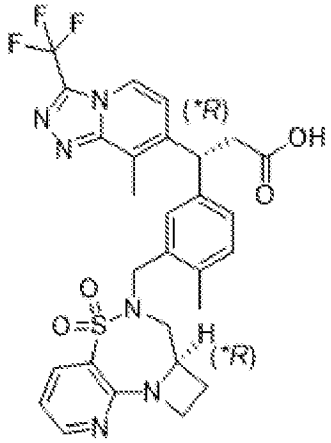
Пример 294: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (101 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 114) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A и условия хиральной СФХ, описанные в примере 292, с получением двух диастереоизомеров после стадии B. Первый элюируемый изомер был обозначен (*S): МС

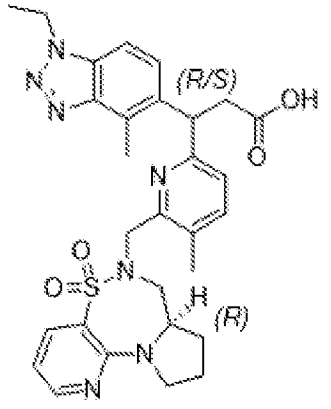
(ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 7,00 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,85-4,78 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 2H), 4,15-4,06 (м, 1H), 4,04 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,66-3,53 (м, 2H), 3,17-3,03 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H).

Пример 295: (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (103 мг) после хирального разделения, описанного в примере 294, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,42-8,37 (м, 2H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 4,85-4,78 (м, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,42 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 4,05 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H).

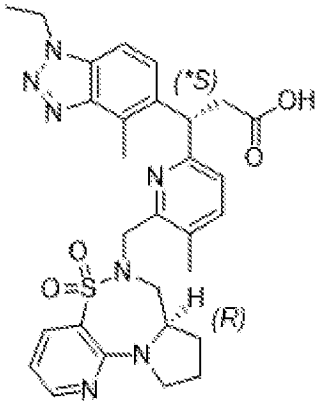
Пример 296: 3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (92 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 7, при этом использовали (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-

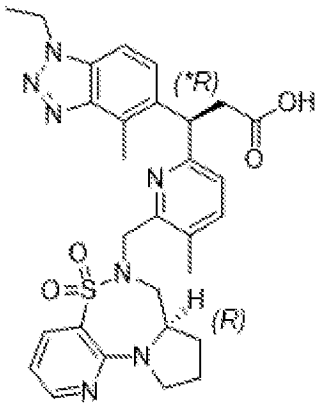
f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4) вместо 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида, этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-этилпиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 115) вместо этил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и ди-трет-бутил азодикарбоксилат вместо диизопропилазодикарбоксилата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18-11,99 (с, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,59-7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,22-7,14 (дд, J=17,9, 7,8 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,72-4,59 (м, 2H), 4,54-4,39 (м, 2H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,69-3,47 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 2H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 3H), 2,27-2,17 (м, 3H), 2,10-1,94 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,57-1,38 (м, 4H).

Пример 297: (*S)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



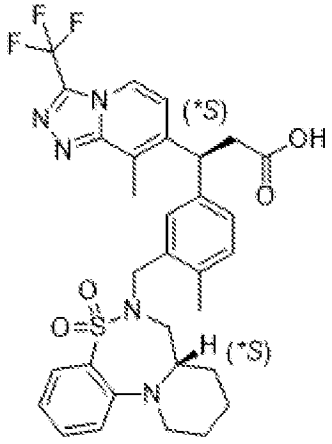
Смесь изомеров 3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 296, 68 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза: 35% этанол, 65% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (28 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41-11,82 (м, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 2H), 4,51-4,40 (м, 2H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,64-3,47 (м, 2H), 3,29-3,20 (м, 3H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 3H), 2,25-2,20 (м, 3H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 2H), 1,49-1,36 (м, 4H).

Пример 298: (*R)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (31 мг) после хирального разделения, описанного в примере 297, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,31 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,04-7,99 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,18-7,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,98-4,91 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,36-4,27 (м, 1H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,44-3,32 (м, 3H), 2,93-2,80 (м, 4H), 2,25-2,17 (с, 3H), 2,10-1,94 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 4H).

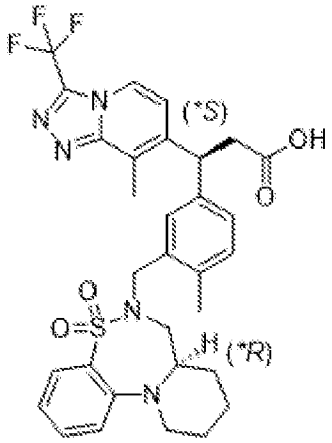
Пример 299: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (113 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 76) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; полученное m/z - 628,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,51-12,16 (с, 1H), 8,42-8,37 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,27-7,08 (м, 5H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,42-4,31 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,27-3,02 (м, 4H), 2,77-2,71 (с, 3H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,27-2,20 (с, 3H), 1,72-1,36 (м, 3H), 1,36-0,97 (м, 3H).

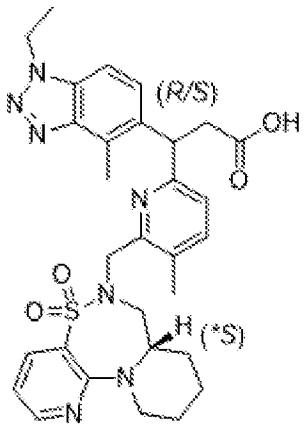
Пример 300: (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (107 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 116) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; полученное m/z - 628,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36-12,27 (с, 1H), 8,43-8,37 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,70-7,64 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,26-7,14 (м, 4H), 7,12-7,05 (м, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,34-4,24 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,17-4,03 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,84-3,67 (с, 1H), 3,41-3,24 (м, 1H), 3,24-3,05 (м, 3H), 2,76-2,71 (с, 4H), 2,27-2,20 (с, 3H), 1,66-1,42 (м, 1H), 1,34-1,10 (м, 6H).

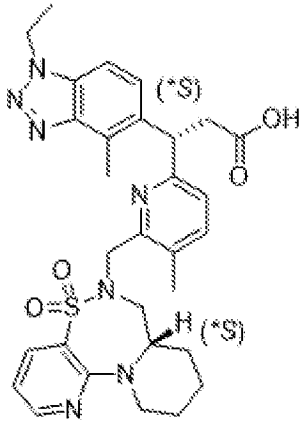
Пример 301: 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (108 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 296, при этом использовали (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35-8,29 (м, 1H), 8,09-8,03 (м, 1H), 7,45-7,37 (дд, J=12,1, 7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,95-6,81 (м,

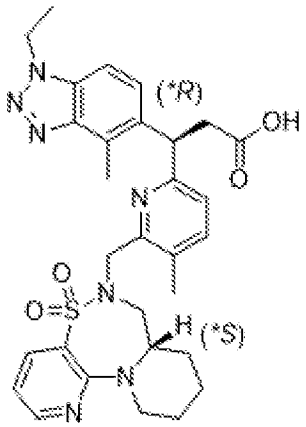
2H), 5,11-4,99 (м, 1H), 4,79-4,53 (м, 4H), 4,44-4,27 (м, 2H), 3,71-3,29 (м, 4H), 3,11-2,93 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 3H), 2,39-2,31 (м, 3H), 1,87-1,48 (м, 9H).

Пример 302: (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 301, 99 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 3×25 см; подвижная фаза: 45% метанол, 55% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (44 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,57 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,70-4,62 (м, 2H), 4,53 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,29 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,44-3,25 (м, 3H, совпадающий с водой), 2,93 (дд, J=16,3, 7,1 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,76-1,55 (м, 3H), 1,51-1,41 (м, 6H).

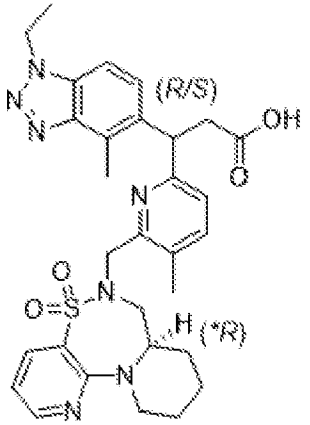
Пример 303: (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (44 мг) после хирального разделения, описанного в

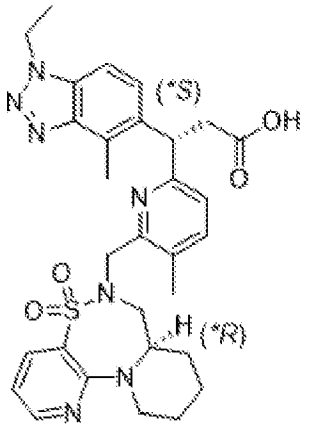
примере 302, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 2H), 4,53 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,38-3,21 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,68-1,51 (м, 3H), 1,48-1,41 (м, 3H), 1,34-1,16 (м, 3H).

Пример 304: 3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



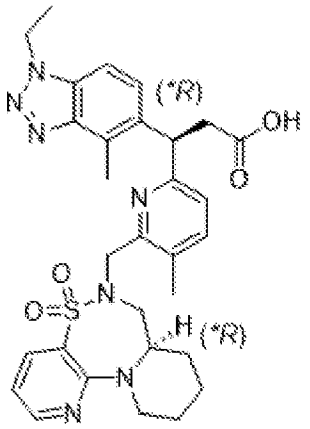
Указанное в заголовке соединение (96 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 301, при этом использовали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 3) вместо (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35-8,29 (м, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,95-6,81 (м, 2H), 5,10-4,99 (м, 1H), 4,76-4,53 (м, 4H), 4,42-4,27 (м, 2H), 3,72-3,29 (м, 4H), 3,10-2,95 (м, 1H), 2,93-2,87 (м, 3H), 2,40-2,31 (м, 3H), 1,87-1,45 (м, 9H).

Пример 305: (*S)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



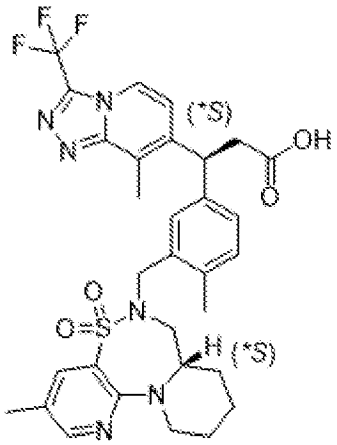
Смесь изомеров 3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты (пример 304, 89 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 3×25 см; подвижная фаза: 45% этанол, 55% CO_2) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (40 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,98 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 4,96 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,68-4,61 (м, 2H), 4,53 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,68-1,50 (м, 3H), 1,47-1,42 (м, 3H), 1,33-1,16 (м, 3H).

Пример 306: (*R)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановая кислота.



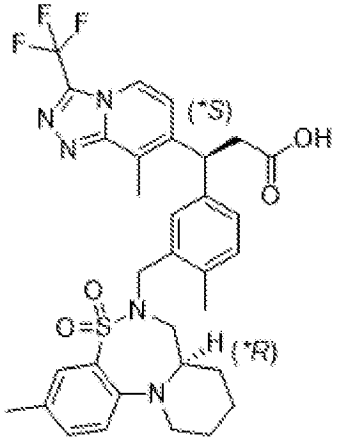
Второй элюируемый изомер (42 мг) после хирального разделения, описанного в примере 305, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 7,99 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,69-4,63 (м, 2H), 4,53 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,29 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 3H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,76-1,56 (м, 3H), 1,52-1,39 (м, 6H).

Пример 307: (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (82 мг) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 26, при этом использовали (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 77) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; полученное m/z - 643,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,11 (м, 1H), 8,03-7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,21-7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,91-6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,51-4,37 (м, 2H), 4,30-4,22 (м, 1H), 4,22-4,11 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 2H), 3,23-3,12 (м, 2H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,87-2,78 (с, 3H), 2,28-2,26 (с, 3H), 2,26-2,24 (с, 3H), 1,79-0,78 (м, 6H).

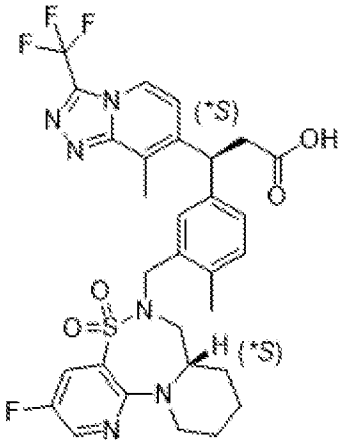
Пример 308: (*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (142 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*R)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 117) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A и этанол в качестве сорастворителя на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; полученное m/z - 643,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,10 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,48-4,39 (м, 2H), 4,21 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,18-4,10

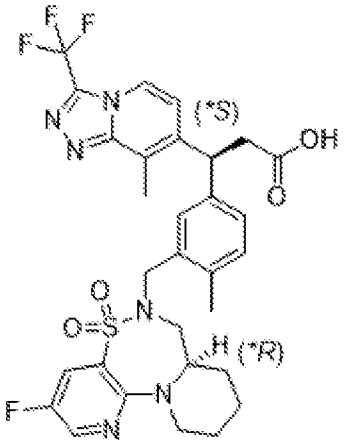
(м, 1H), 3,23-3,11 (м, 4H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,27 (с, 6H), 1,71-1,23 (м, 6H).

Пример 309: (*S)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (181 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 78) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; полученное m/z - 647,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,52-4,38 (м, 2H), 4,25 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 2H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,82-1,36 (м, 6H).

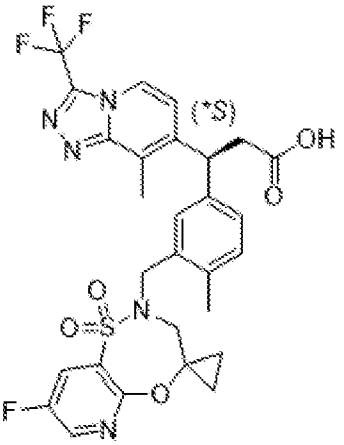
Пример 310: (*S)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (250 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали (*R)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 79) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; полученное m/z - 647,2

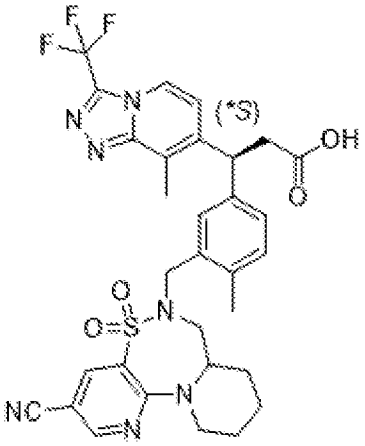
$[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,21 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 4H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,25 (м, 6H).

Пример 311: (*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (68 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали 8'-фтор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 80) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{25}F_4N_5O_5S$, 619,2; полученное m/z - 620,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,40-4,28 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,23-1,10 (м, 2H), 0,62-0,48 (м, 2H).

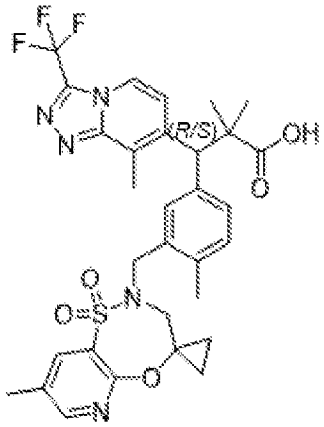
Пример 312: (*S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (934 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, при этом использовали 7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-

дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксид (промежуточное соединение 9) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; полученное m/z - 654,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47-8,39 (м, 2H), 7,34-7,13 (м, 4H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,53-4,07 (м, 4H), 3,38-3,08 (м, 5H), 2,79-2,71 (м, 3H), 2,16-2,10 (м, 3H), 1,69-1,12 (м, 6H).

Пример 313: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

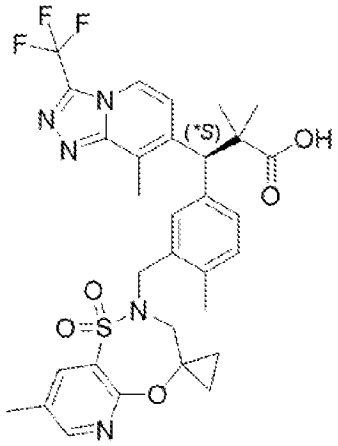


Стадия A: метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (204 мг, 0,865 ммоль) добавляли в смесь 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 48, 222 мг, 0,51 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 162 мг, 0,672 ммоль) и трифенилфосфина (204 мг, 0,768 ммоль) в THF (6,7 мл). После перемешивания в течение ночи смесь непосредственно загружали на силикагель для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (этилацетат-гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (352 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_5S$, 657,2; полученное m/z - 658,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Метил 2,2-диметил-3-[4-метил-3-[(8-метил-1,1-диоксоспиро[3H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-4,1'-циклопропан]-2-ил)метил]фенил]-3-[8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноат (352 мг, 0,535 ммоль) растворяли в пиридине (15 мл) и

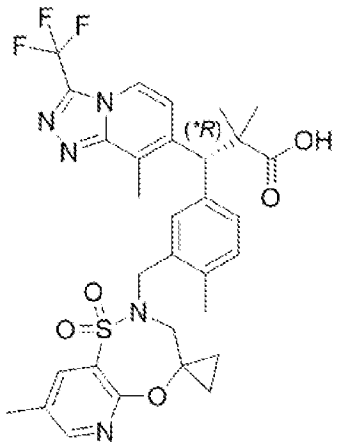
продували смесь аргоном. Добавляли йодид лития (291 мг, 2,17 ммоль) и нагревали смесь в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (C18, ацетонитрил-вода, 20 нМ NH_4OH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,54 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,25-4,10 (м, 2H), 3,61-3,17 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,32-1,14 (м, 6H), 0,97-0,81 (м, 2H), 0,64-0,44 (м, 2H).

Пример 314: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



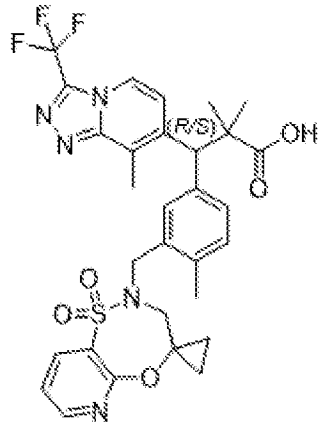
Смесь изомеров 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 313, 215 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза: 30% этанол-DCM (4:1), 70% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (67 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; полученное m/z - 644,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,26-4,11 (м, 2H), 3,65-3,36 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,97-0,81 (м, 2H), 0,63-0,45 (м, 2H).

Пример 315: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



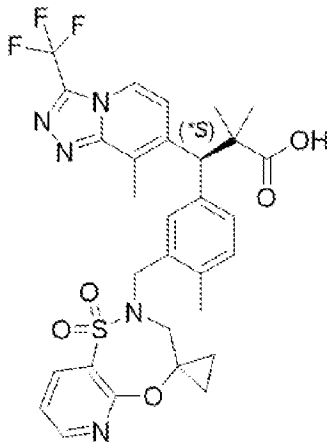
Второй элюируемый изомер (70 мг) после хирального разделения, описанного в примере 314, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; полученное m/z - 644,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,25-4,09 (м, 2H), 3,59-3,39 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,96-0,83 (м, 2H), 0,62-0,44 (м, 2H).

Пример 316: 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



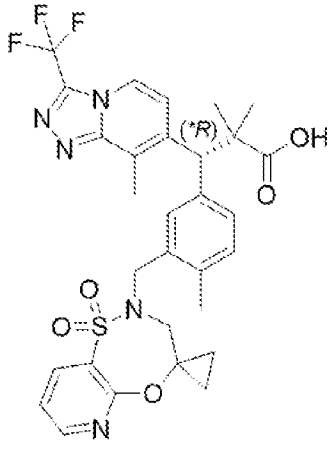
Указанное в заголовке соединение (157 мг) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 61, при этом использовали 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 5) вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54-8,50 (м, 1H), 8,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 4,76 (с,1H), 4,26-4,11 (м, 2H), 3,62-3,39 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,66-0,49 (м, 2H).

Пример 317: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 316, 150 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза: 30% этанол-DCM (4:1), 70% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (22 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (с, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,28-4,14 (м, 2H), 3,61-3,38 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,66-0,50 (м, 2H).

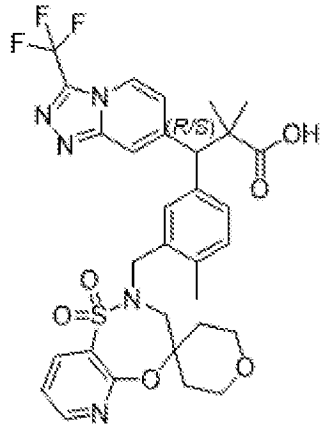
Пример 318: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (22 мг) после хирального разделения, описанного в примере 317, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54-8,48 (м, 1H), 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,26-4,12 (м, 2H), 3,63-3,39 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,97-0,81 (м, 2H), 0,67-0,49 (м, 2H).

Пример 319: 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

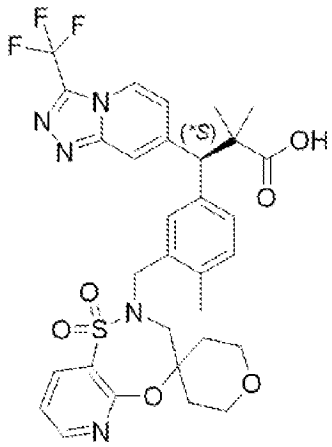
b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 25% раствор метоксида натрия в метаноле (1 мл) добавляли в раствор метил 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((пивалоилокси)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 122, 438 мг, 0,866 ммоль) в метаноле (2 мл). Через 2 часа смесь разделяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Слои разделяли, а органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; полученное m/z - 422,1 $[M+H]^+$.

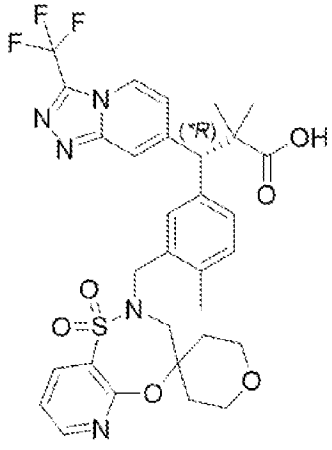
Стадия B: 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (150 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, используя метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 36) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (с, 1H), 8,54 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,63-3,33 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,56-1,42 (м, 4H), 1,30-1,22 (м, 6H).

Пример 320: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



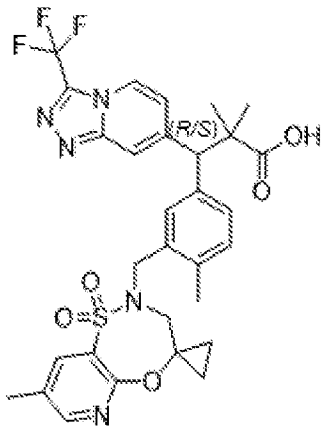
Смесь изомеров 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 319, 146 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза: 45% этанол, 55% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (63 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,56-8,51 (м, 1H), 8,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,02 (дд, J=7,2, 1,7 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,64-3,38 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,55-1,42 (м, 4H), 1,27 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 321: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



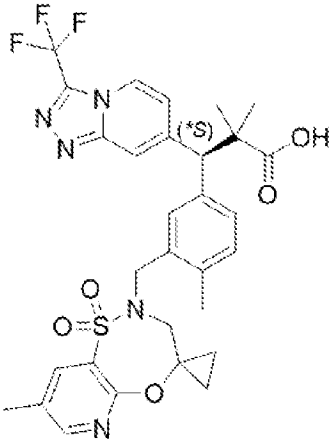
Второй элюируемый изомер (61 мг) после хирального разделения, описанного в примере 320, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,53 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,02 (дд, J=7,2, 1,7 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,66-3,33 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,55-1,41 (м, 4H), 1,26 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 322: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (186 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 26, используя метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 319, стадия A) вместо (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6) вместо 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 8,08 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,26-7,13 (м, 3H), 7,03-6,97 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 3,66-3,39 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,28-1,17 (м, 6H), 0,99-0,87 (м, 2H), 0,69-0,54 (м, 2H).

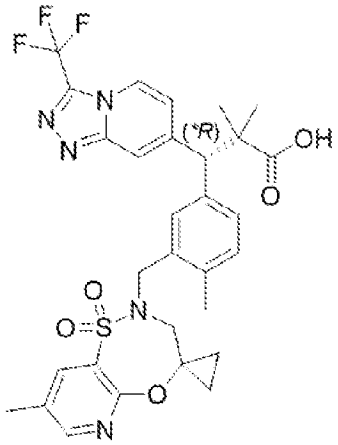
Пример 323: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-

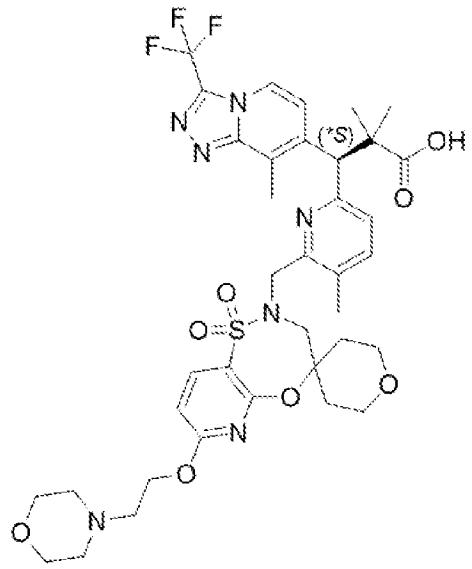
диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 322, 75 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза: 40% этанол, 60% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (35 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,25-7,14 (м, 3H), 7,01-6,97 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,29-4,16 (м, 2H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,27-1,20 (м, 6H), 0,99-0,86 (м, 2H), 0,68-0,54 (м, 2H).

Пример 324: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (31 мг) после хирального разделения, описанного в примере 323, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,23-7,11 (м, 3H), 6,99 (дд, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 3,66-3,38 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,21-1,14 (м, 6H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,69-0,53 (м, 2H).

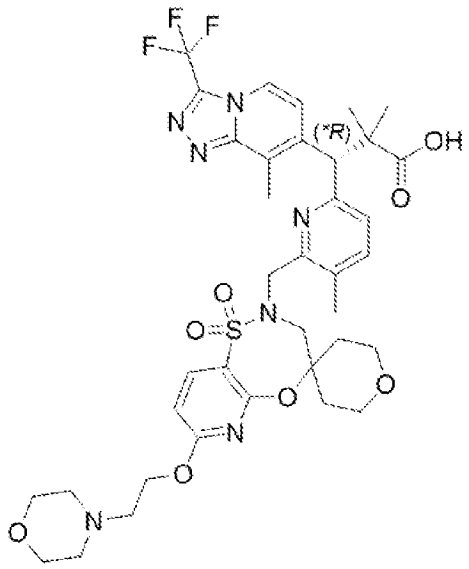
Пример 325: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (90 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 38, при этом использовали 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 146) вместо 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии D.

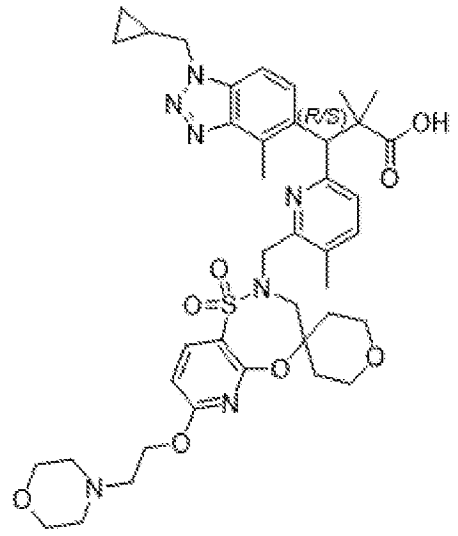
Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (85 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 2×25 см; подвижная фаза: 20% этанола с 0,1% гидроксида аммония, 80% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (39 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; полученное m/z - 804,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H совпадает с хлороформом), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,57-4,47 (м, 3H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,85-3,72 (м, 8H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,86-1,72 (м, 4H совпадает с водой), 1,42 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Пример 326: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (40 мг) после хирального разделения, описанного в примере 325, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; полученное m/z - 804,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,57-4,47 (м, 3H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,86-3,72 (м, 8H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,60-2,56 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,88-1,73 (м, 4H), 1,43 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Пример 327: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. 1,6 М раствор *н*-бутиллития в гексанах (6 мл, 9,6 ммоль) по каплям добавляли в раствор 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метилпиридина (промежуточное соединение 120, 3 г, 9,5 ммоль) в THF (20 мл), охлажденный до -78 °C. Через 30 секунд добавляли раствор 1-

(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (1,5 г, 6,7 ммоль) в THF (14 мл). Через 2 минуты добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и снимали колбу с охлаждающей бани. После достижения комнатной температуры смесь разделяли между этилацетатом и водой и разделяли слои. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold C18, элюирование водой-ацетонитрилом с 0,05% об./об. TFA) с получением указанного в заголовке соединения (608 мг, 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{36}N_4O_2Si$, 452,3; полученное m/z - 453,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. DBU (0,05 мл, 0,3 ммоль) добавляли в смесь трихлорацетонитрила (0,3 мл, 3 ммоль) и (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (608 мг, 1,34 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Через 1 час последовательно добавляли ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (промежуточное соединение 20, 1,5 г, 6,6 ммоль), а затем раствор трифторметансульфонимида (275 мг, 1 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Через 1 час добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и разделяли смесь между солевым раствором и этилацетатом. Слои разделяли. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и абсорбировали на диатомите для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (368 мг, 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{50}N_4O_3Si$, 578,4; полученное m/z - 579,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: *трет*-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. 1 М раствор TBAF в THF (1 мл, 1 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (368 мг, 0,636 ммоль) в THF (4 мл). Через 2 часа смесь разделяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Слои разделяли. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и абсорбировали на диатомите для очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексаны-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{36}N_4O_3$, 464,3; полученное m/z - 465,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,56-4,50 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,39-1,28 (м, 3H), 1,20 (с, 9H), 1,10 (с, 3H), 0,57-0,40 (м, 4H).

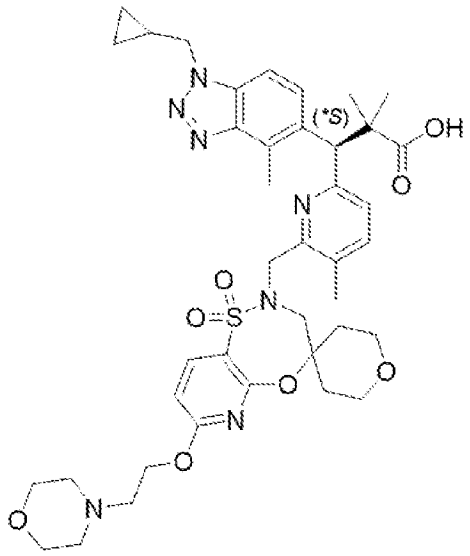
Стадия D: *трет*-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-

диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (372 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 38, стадия D, применяя *трет*-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат вместо метил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 146) вместо 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{44}H_{59}N_7O_8S$, 845,4; полученное m/z - 846,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,79 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,53-4,38 (м, 5H), 4,10-4,02 (м, 2H), 3,81-3,59 (м, 8H), 1,52-1,44 (м, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,77-1,57 (м, 4H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,21 (с, 11H), 0,66-0,59 (м, 2H), 0,50-0,43 (м, 2H).

Стадия E: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (1 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1'z,1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (344 мг, 0,407 ммоль) в DCM (4 мл). Раствор нагревали при 50 °C. Через 3 часа добавляли дополнительное количество TFA (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и доводили pH до 4–5 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водную часть экстрагировали этилацетатом с получением нескольких органических экстрактов, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка XBridge OBD C18, 50×250 мм, элюент: 20 мМ водный раствор аммиак-ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; полученное m/z - 790,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,69-4,62 (м, 2H), 4,50 (с, 1H), 4,41 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,18-3,62 (м, 12H), 3,01 (с, 3H), 2,89-2,49 (м, 5H), 2,38 (с, 3H), 1,84-1,69 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,36-1,20 (м, 4H), 0,65-0,55 (м, 2H), 0,48-0,41 (м, 2H).

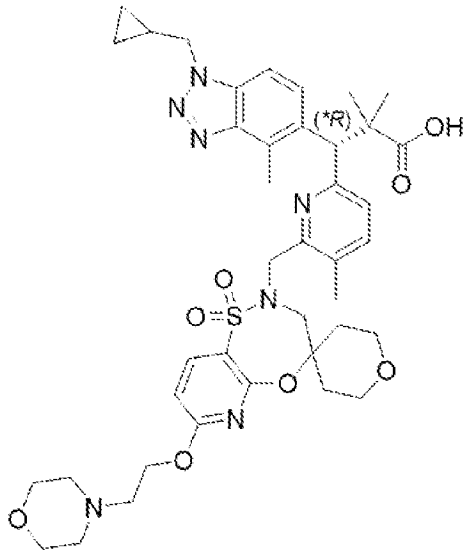
Пример 328: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-

2-ил)пропановая кислота.



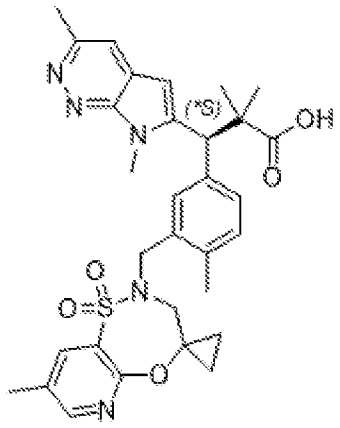
Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (пример 327, 197 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 2×25 см; подвижная фаза: 40% этанола с 0,1% аммиака-метанола, 60% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (94 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; полученное m/z - 790,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,69-4,61 (м, 2H), 4,49 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,41 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,81-3,68 (м, 7H), 3,01 (с, 3H), 2,80 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 1,85-1,69 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,36-1,31 (м, 4H), 0,65-0,57 (м, 2H), 0,49-0,40 (м, 2H).

Пример 329: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (97 мг) после хирального разделения, описанного в примере 328, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; полученное m/z - 790,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,71-4,61 (м, 2H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,41 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 7H), 3,01 (с, 3H), 2,80 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 1,84-1,69 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,37-1,29 (м, 4H), 0,65-0,58 (м, 2H), 0,47-0,41 (м, 2H).

Пример 330: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)метанол. 3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-карбальдегид (промежуточное соединение 149, 1,0 г, 5,7 ммоль), *трет*-бутил диметил((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)силан (промежуточное соединение 43, 3,1 г, 8,6 ммоль), $P(1\text{-nap})_3$ (942 мг, 2,28 ммоль), K_2CO_3 (3,94 г, 28,5 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $PdCl_2$ (202 мг, 1,14 ммоль). Полученную в результате смесь барботировали N_2 еще 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов, после чего охлаждали до

комнатной температуры, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Водную часть отделяли и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). В результате экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 20:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г, выход 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{33}N_3O_2Si$, 411,23; полученное m/z - 412,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,37 мл, 3,7 ммоль) добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)метанола (1,0 г, 2,4 ммоль), DBU (36 мкл, 0,24 ммоль) и DCE (20 мл) в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем обрабатывали ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсиланом (1,69 г, 9,70 ммоль) и $TiCl_4$ (1 M в дихлорметане, 3,64 мл, 3,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа перед гашением насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагированием дихлорметаном (60 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 1:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{41}N_3O_3Si$, 495,29; полученное m/z - 496,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (1 M в THF, 2,2 мл, 2,2 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноата (550 мг, 1,11 ммоль) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед гашением H_2O (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 5:1 до 0:1, градиентное элюирование, затем дихлорметан: метанол=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,21; полученное m/z - 382,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,57 мл, 7,8 ммоль) добавляли в раствор

метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (300 мг, 0,786 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399,17; полученное m/z - 400,2 $[M+H]^+$.

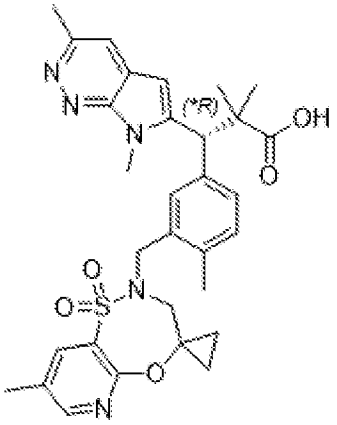
Стадия E: метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат (320 мг, 0,8 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6, 192 мг, 0,799 ммоль), K_2CO_3 (332 мг, 2,40 ммоль) и CH_3CN (10 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры, гасили H_2O (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (элюент: петролейный эфир/этилацетат=от 1:1 до 0:1, градиентное элюирование, затем дихлорметан:метанол=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, выход 68%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{37}N_5O_5S$, 603,25; полученное m/z - 604,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (271 мг, 6,46 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (390 мг, 0,646 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и H_2O (5 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 75°C в течение 2 часов, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разводили H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). pH водной фазы доводили до pH=6-7 с помощью 1 H HCl и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; полученное m/z - 590,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,31 (уш. с, 1H), 8,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,16 (с, 2H),

7,09 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,58-3,53 (м, 7H), 2,65 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,23 (д, J=3,5 Гц, 6H), 0,88 (с, 2H), 0,50 (с, 2H).

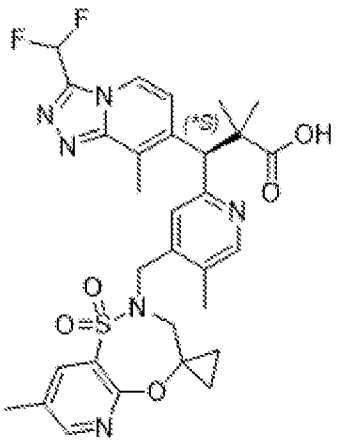
Стадия G: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALCEL OD-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 35% до 35% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (89,6 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; полученное m/z - 590,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,22 (с, 6H), 0,92-0,84 (м, 2H), 0,55-0,47 (м, 2H).

Пример 331: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер после хирального разделения, описанного в примере 330, дополнительно очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Boston Uni C18, 150 мм x 40 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 26% до 56% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225%HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (35,7 мг), и он был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; полученное m/z - 590,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,27-1,19 (м, 6H), 0,93-0,84 (м, 2H), 0,55-0,45 (м, 2H).

Пример 332: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. i-PrMgCl•LiCl (1,3 M в THF, 30 мл, 39 ммоль) по каплям добавляли в 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую раствор 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 148, 10,0 г, 32,4 ммоль) и THF (120 мл), охлажденный до -10 °C. Эту смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа перед добавлением по каплям раствора 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида (промежуточное соединение 147, 9,5 г, 36 ммоль) и THF (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч, постепенно нагревая до комнатной температуры, затем вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 0:1, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, выход 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$; 448,21 полученное m/z - 449,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. $SOCl_2$ (1,1 мл, 15 ммоль) по каплям добавляли в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую раствор (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (6,0 г, 12 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (6,8 мл, 29 ммоль) и дихлорметана (80 мл), охлажденный до 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут, подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH=8, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке

соединения (5 г, выход 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$; 466,18 полученное m/z - 467,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: *трет*-бутил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $InBr_3$ (1,9 г, 5,4 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу, содержащую раствор 7-((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (5,0 г, 11 ммоль), ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (промежуточное соединение 271, 23,0 г, 106 ммоль) и дихлорметана (80 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 часов. Смесь дополнительно обрабатывали ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсиланом (15 г, 69 ммоль) и $InBr_3$ (1,0 г, 2,8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов, затем вливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 100:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$, 574,32; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (1 M в THF, 2,7 мл, 2,7 ммоль) добавляли в 30 мл круглодонную колбу, содержащую раствор *трет*-бутил 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (900 мг, 1,33 ммоль) и THF (15 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, 460,23; полученное m/z - 461,1 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата, описан в получении промежуточного соединения 191.

Стадия E: *трет*-бутил 3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,4 мл, 6 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (450 мг, 0,977 ммоль) и дихлорметана (8 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (480 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$, 478,19; полученное m/z - 479,1 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, *трет*-бутил 3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата, описан в получении промежуточного соединения 192.

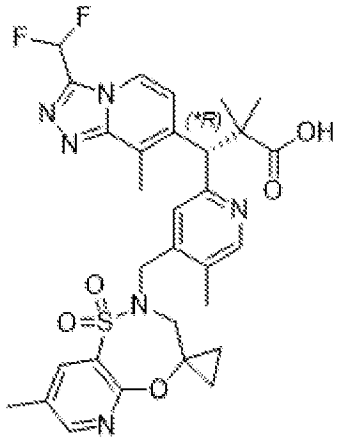
Стадия F: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. *Трет*-бутил 3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, 0,42 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6, 90 мг, 0,38 ммоль), K_2CO_3 (290 мг, 2,10 ммоль) и CH_3CN (8 мл) добавляли в 30 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 84%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}F_2N_6O_5S$, 682,27; полученное m/z - 683,1 $[M+H]^+$.

Стадия G: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. 4 H HCl в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (260 мг, 0,38 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и 3 капель MeOH. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли дополнительное количество 4 H HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,23; полученное m/z - 641,2 $[M+H]^+$.

Стадия H: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (120 мг, 2,86 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (300 мг, 0,468 ммоль) и 1,4-диоксана: H_2O (1:1, 8 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, затем pH доводили до pH=6, используя 1 H HCl. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и потом очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150×40 мм x 10 мкм, подвижная фаза: от 35% до 65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 54%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,21; полученное m/z - 627,1 $[M+H]^+$.

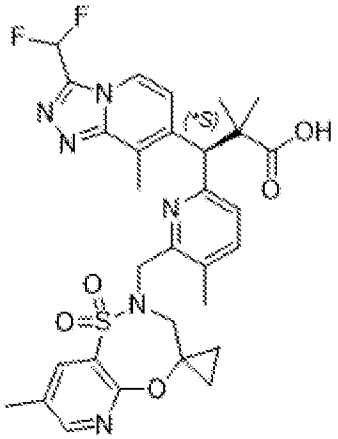
Стадия I: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK AS-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 30% до 30% (об./об.) сверхкритического CO_2 в EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (47,5 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,21; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,47 (с, 1H), 8,36-8,33 (м, 2H), 8,32-8,30 (м, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,85-7,56 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,85-3,52 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,76-0,57 (м, 2H).

Пример 333: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (45,5 мг) после хирального разделения, описанного в примере 332, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,21; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,52 (с, 1H), 8,36-8,33 (м, 2H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,84-7,57 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,80-3,45 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,76-0,57 (м, 2H).

Пример 334: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. i-PrMgCl•LiCl (1,3 M в THF, 25,4 мл, 33,0 ммоль) по каплям добавляли в 500 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 0°C раствор 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (промежуточное соединение 148, 6,8 г, 22 ммоль) и THF (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида (промежуточное соединение 57, 6,1 г, 23 ммоль) и THF (20 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч, постепенно нагревая до комнатной температуры, затем вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал растирали с петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 20 мл) и выделяли твердое вещество путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 5 мл x 3) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, выход 42%). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали материал посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 2:3) с получением второй партии указанного в названии соединения (1,9 г, выход 5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$, 448,2; полученное m/z - 449,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 7-((6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин._$SOCl_2$ (0,57 мл, 7,8 ммоль) по каплям добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 0°C раствор (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (2,7 г, 6,0 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (3,4 мл, 15 ммоль) и дихлорметана (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут, затем pH раствора доводили до pH=8-9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем вливали в воду (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$, 466,2; полученное m/z - 467,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $InBr_3$ (228 мг, 0,643 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую раствор 7-((6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (1,0 г, 2,1 ммоль), ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (1,87 г, 10,7 ммоль) и дихлорметана (30 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, затем вливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, выход 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{38}F_2N_4O_3Si$, 532,3; полученное m/z - 533,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (1 M в THF, 1,74 мл, 1,74 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую раствор метил 3-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (460 мг, 0,86 ммоль) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении.

Материал очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, выход 81%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$, 418,2; полученное m/z - 419,2 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата, описан в получении промежуточного соединения 195.

Стадия E: метил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,17 мл, 2,3 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую раствор бензил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (330 мг, 0,79 ммоль) и дихлорметана (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$, 436,2; полученное m/z - 437,2 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, метил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата, описан в получении промежуточного соединения 196.

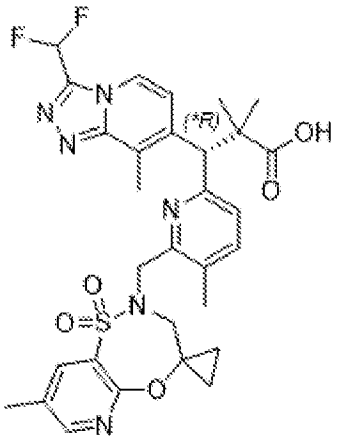
Стадия F: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Метил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (300 мг, 0,69 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6, 168 мг, 0,699 ммоль), K_2CO_3 (384 мг, 2,78 ммоль) и CH_3CN (10 мл) добавляли в 50 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; полученное m/z - 642,4 $[M+H]^+$.

Стадия G: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. (Метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-

((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат) (480 мг, 0,65 ммоль), NaOH (130 мг, 3,25 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при 65°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в воду (10 мл), подкисляли с помощью 1 H HCl до pH=5-6 и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 32% до 62% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (уш. с, 1H), 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85-7,56 (м, 1H), 7,54 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,43-4,25 (м, 2H), 3,83-3,57 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,07-0,93 (м, 2H), 0,86 (уш. с, 2H).

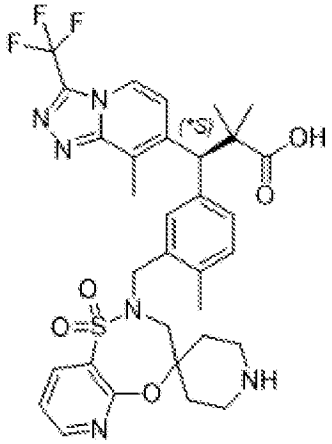
Стадия F: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALCEL OJ-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 40% до 40% (об./об.) сверхкритического CO_2 в EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (76,4 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 8,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 7,84-7,57 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,41-4,30 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,89-0,80 (м, 2H).

Пример 335: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (71,9 мг) после хирального разделения, описанного в примере 334, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (с, 1Н), 8,36-8,34 (м, 1Н), 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 8,14-8,12 (м, 1Н), 7,84-7,56 (м, 1Н), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,29 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,93 (с, 1Н), 4,41-4,30 (м, 2Н), 3,82-3,56 (м, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 1,29 (с, 3Н), 1,22 (с, 3Н), 1,03-0,95 (м, 2Н), 0,89-0,80 (м, 2Н).

Пример 336: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия А: бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат. $SOCl_2$ (1,85 мл, 25,5 ммоль) добавляли в бензил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 71, 4,3 г, 8,4 ммоль) и дихлорметан (40 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь объединяли с другой партией того же соединения и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,22-7,18 (м, 1Н), 7,14-7,02 (м, 6Н), 5,06 (д, J=12,3 Гц, 1Н), 4,89 (д, J=12,3 Гц, 1Н), 4,73 (с, 1Н), 4,70 (с, 2Н), 2,56

(с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Стадия B: *трет*-бутил 2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (600 мг, 1,13 ммоль), *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 150, 418 мг, 1,13 ммоль), K_2CO_3 (630 мг, 4,56 ммоль) и CH_3CN (10 мл) добавляли в 30 мл пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{44}H_{49}F_3N_6O_7S$, 862,3l; полученное m/z - 863,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): 8,54 (дд, J=2,0, 5,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=4,9, 7,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,08 (с, 2H), 7,05-7,00 (м, 5H), 5,07 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,88 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,47-4,32 (м, 2H), 3,66 (д, J=11,8 Гц, 4H), 3,21 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,53-1,43 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,36 (уш. с, 3H), 1,30 (с, 3H).

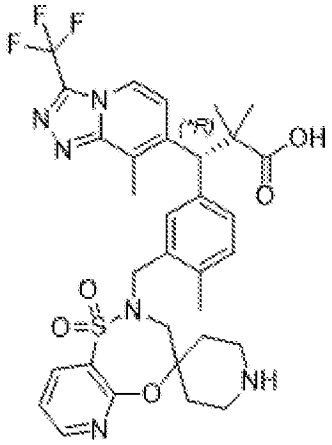
Стадия C: 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*трет*-бутил 2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид) (950 мг, 1,10 ммоль), MeOH (20 мл) и влажный Pd/C (100 мг, 5 масс.%) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм), баллон) при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,29; полученное m/z - 773,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: (*S)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты

разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 45% до 45% (об./об.) сверхкритического CO_2 в EtOH и H_2O с 0,1% NH_3) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (330 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,29; полученное m/z - 773,4 $[M+H]^+$.

Стадия E: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. ((*S)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту) (310 мг, 0,401 ммоль), 4 H HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством хиральной СФХ (колонка DAICEL CHIRALCEL OD-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 30% до 30% (об./об.) EtOH и H_2O с 0,1% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (50,3 г, выход 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 672,23; полученное m/z - 673,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,52-8,49 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,63-4,50 (м, 2H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,30-2,97 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,05-1,50 (м, 4H), 1,42 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 337: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

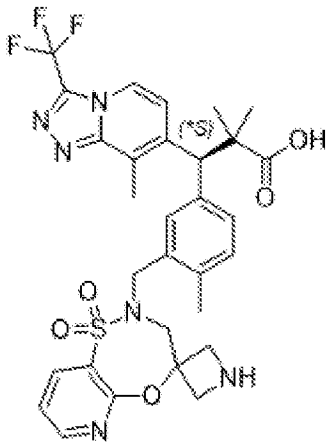


Стадия A: (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Второй элюируемый изомер (290 мг) после хирального разделения, описанного в примере 336, стадия D, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,29;

полученное m/z - 773,4 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (290 мг, 0,375 ммоль), 4 H HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (117,1 мг, выход 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 672,23; полученное m/z - 673,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52-8,49 (м, 1H), 8,34-8,23 (м, 3H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,63-4,50 (м, 2H), 3,69-3,51 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,00-1,62 (м, 4H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 338: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



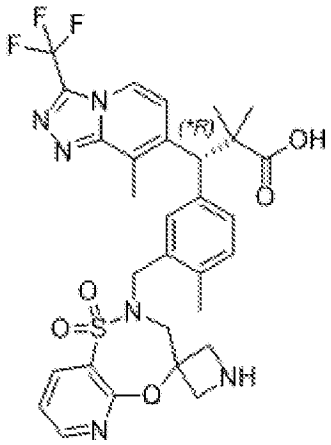
Стадия A: 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (700 мг, выход 93%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 336, при этом использовали *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 151) вместо *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,26; полученное m/z -

745,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((1-*(трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 40% до 40% (об./об.) сверхкритического CO_2 в IPA и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер был обозначен (*S) и его дополнительно очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 40% до 70% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,26; полученное m/z - 745,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*S)-3-(3-((1-*(трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)) пропановую кислоту (300 мг, 0,403 ммоль) и муравьиную кислоту (10 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, выход 47%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 644,20; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,50 (м, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,23 (уш. с, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,13-7,08 (м, 2H), 4,85-4,73 (м, 2H), 4,16-4,07 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

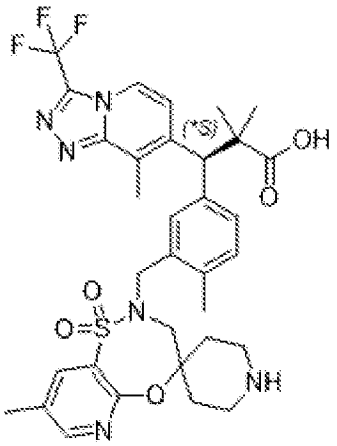
Пример 339: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Второй элюируемый изомер (390 мг) после хирального разделения, описанного в примере 338, стадия B, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,26; полученное m/z - 745,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (370 мг, 0,497 ммоль) и муравьиную кислоту (10 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (244,8 мг, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 644,20; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61-8,57 (м, 1H), 8,34-8,30 (м, 1H), 8,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,16 (уш. с, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,64 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,95 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,61 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 340: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



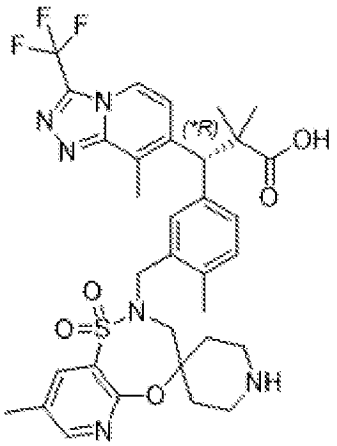
Стадия A: 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (600 мг, выход 38%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 336, при этом использовали *трет*-бутил 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 152) вместо *трет*-бутил 2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$, 786,30; полученное m/z - 787,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 45% до 45% (об./об.) сверхкритического CO_2 в MeOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (220 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$, 786,30; полученное m/z - 787,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли в раствор (*S)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (220 мг, 0,280 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем концентрировали досуха при

пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Agela ASB, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 33% до 63% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl), с получением указанного в заголовке соединения (100,6 мг, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$, 686,25; полученное m/z - 687,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36-9,25 (м, 1H), 9,15-9,01 (м, 1H), 8,47 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,50-4,34 (м, 2H), 3,56-3,38 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,93-1,79 (м, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 341: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

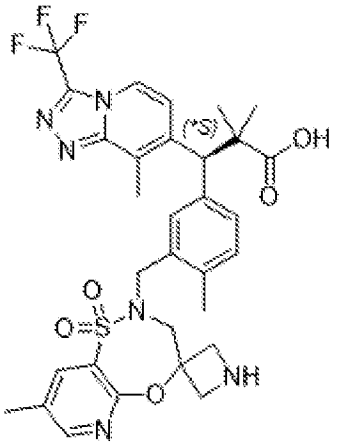


Стадия A: (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Второй элюируемый изомер (220 мг) после хирального разделения, описанного в примере 340, стадия B, был обозначен (*R): МС (ИЭР): R_T=0,904 мин, масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30 полученное m/z - 787,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли в раствор (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (220 мг, 0,280 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Venusil ASB Phenyl, 250 мм x 50 мм x 10 мкм, подвижная фаза: от 30% до 60%

(об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$, 686,25; полученное m/z - 687,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43-9,33 (м, 1H), 9,22-9,09 (м, 1H), 8,47 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 3,77-3,60 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 342: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: *трет*-бутил 2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. Бензил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 336, стадия A, 1,0 г, 1,9 ммоль), K_2CO_3 (1,0 г, 7,2 ммоль) и MeCN (20 мл) добавляли в 50 мл круглодонную колбу. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем обрабатывали *трет*-бутил 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксидом (промежуточное соединение 153, 671 мг, 1,89 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C, затем вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал объединяли с другой партией того же соединения и очищали посредством КФХ (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 3:7) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{47}F_3N_6O_7S$, 848,93; полученное m/z - 849,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 5H), 5,07 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,88 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 4,22 (д, J=16,3 Гц,

1H), 3,86-3,69 (м, 6H), 2,51 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,36 (с, 9H), 1,35 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

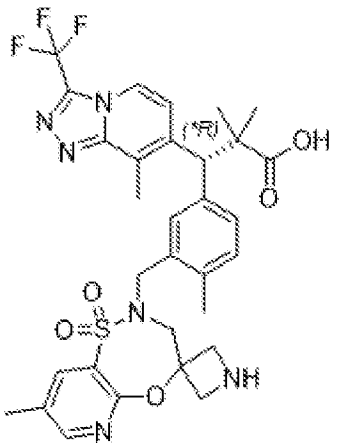
Стадия B: 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. *Трет*-бутил 2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (1,3 г, 1,5 ммоль), MeOH (10 мл) и влажный Pd/C (100 мг, 10 масс.%) добавляли в 50 мл колбу для гидрогенизации. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой MeOH (10 мл x 3). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал объединяли с другой партией того же соединения с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$, 758,27; полученное m/z - 759,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK IC, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 30% до 30% (об./об.) сверхкритического CO_2 в MeOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (500 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$, 758,27; полученное m/z - 759,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. HCOOH (6 мл) и (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (500 мг, 0,659 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$, 658,27; полученное m/z - 659,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,34

(д, J=7,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,53 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,12 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 2H), 3,80 (с, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

Пример 343: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

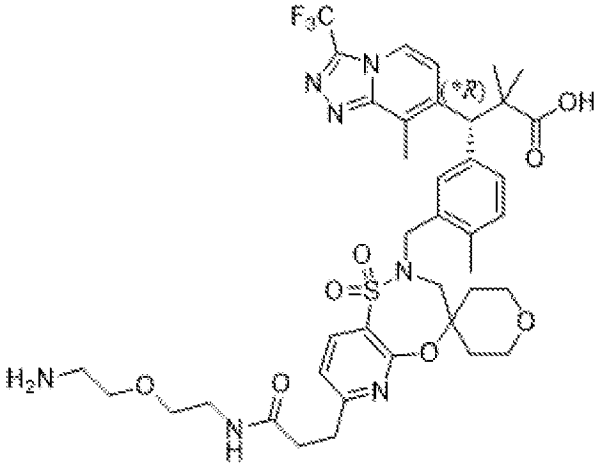


Стадия A: (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Второй элюируемый изомер (550 мг) после хирального разделения, описанного в примере 342, стадия C, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$, 758,27; полученное m/z - 759,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. HCOOH (6 мл) и (*R)-3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (530 мг, 0,698 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, подвижная фаза: От 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), а затем дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 40 мм x 10 мкм, подвижная фаза: от 23% до 53% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$, 658,27; полученное m/z - 659,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,55 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,14 (с,

3H).

Пример 344: (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат. *трет*-бутил акрилат (477 мг, 3,72 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (32,1 мг, 0,143 ммоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил (85,5 мг, 0,287 ммоль) и Et_3N (580 мг, 5,73 ммоль) добавляли в раствор 7'-бром-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (1,00 г, 2,86 ммоль, промежуточное соединение 124) и DMF (18 мл). Полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем перемешивали при нагревании при 120°C в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток разводили насыщ. водн. NH_4Cl (7 мл) и экстрагировали полученную в результате смесь этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (805 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1, полученное m/z - 396,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноат. В 75 мл сосуд для гидрогенизации добавляли (E)-*трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2 ',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)акрилат (805 мг, 2,03 ммоль), MeOH (10 мл) и безводный Pd/C (200 мг, 10 масс.%, 0,189 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (344,74 кПа (50 фунтов/кв. дюйм)). Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта. Смесь объединяли с дополнительной

партией *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноата и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (781 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,2, полученное m/z - 399,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60-8,10 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,81 (т, J=9,8 Гц, 2H), 3,57 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,72-1,46 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

Стадия C: (*R)-метил 3-(3-((7'-(3-(*трет*-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DIAD (2,33 г, 11,5 ммоль) добавляли в раствор (*R)-метил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноата (2,5 г, 5,7 ммоль, промежуточное соединение 141), *трет*-бутил 3-(1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропаноата (2,8 г, 6,9 ммоль), PPh_3 (3,02 г, 11,5 ммоль) и THF (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г, 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,3, полученное m/z - 816,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,16-7,09 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,54-4,24 (м, 2H), 3,76 (д, J=9,1 Гц, 2H), 3,55-3,40 (м, 6H), 2,99 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,76-2,59 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,52-1,40 (м, 4H), 1,36 (с, 12H), 1,29 (с, 3H).

Стадия D: (*R)-3-(2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли в раствор (*R)-метил 3-(3-((7'-(3-(*трет*-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (1,20 г, 1,47 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 98%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$ 759,3, полученное m/z - 760,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: (*R)-метил-3-(3-((7'-(2,2-диметил-4,12-диоксо-3,8-диокса-5,11-диазатетрадекан-14-ил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

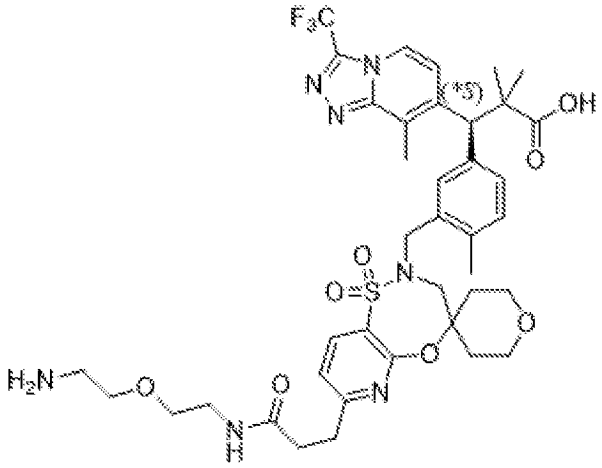
b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. HATU (286 мг, 0,752 ммоль) добавляли в раствор (*R)-3-(2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановой кислоты (1,1 г, 0,58 ммоль), *трет*-бутил (2-(2-аминоэтокси)этил)карбамата (130 мг, 0,636 ммоль), DIPEA (374 мг, 2,89 ммоль) и DMF (15 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь объединяли с дополнительной партией (*R)-метил-3-(3-((7'-(2,2-диметил-4,12-диоксо-3,8-диокса-5,11-диазатетрадекан-14-ил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноата, разводили H_2O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 0:10) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{45}H_{58}F_3N_7O_{10}S$ 945,4, полученное m/z - 946,4 $[M+H]^+$.

Стадия F: (*R)-3-(3-((7'-(2,2-диметил-4,12-диоксо-3,8-диокса-5,11-диазатетрадекан-14-ил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*R)-метил-3-(3-((7'-(2,2-диметил-4,12-диоксо-3,8-диокса-5,11-диазатетрадекан-14-ил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (500 мг, 0,529 ммоль) добавляли в раствор $LiOH•H_2O$ (127 мг, 5,30 ммоль), THF (3 мл), MeOH (3 мл) и H_2O (3 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 65°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, доведением pH до 6-7 с помощью 1 H HCl и экстрагированием этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта (467 мг, 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{44}H_{56}F_3N_7O_{10}S$ 931,4, полученное m/z - 932,7 $[M+H]^+$.

Стадия G: (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в раствор (*R)-3-(3-((7'-(2,2-диметил-4,12-диоксо-3,8-диокса-5,11-диазатетрадекан-14-ил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (250 мг, 0,268 ммоль) и 1,4-диоксана (3 мл) при

комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Это соединение объединяли с дополнительной партией (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Phenomenex Synergi C18, 150×30 мм, 4 мкм; элюент: от 17% до 37% (об./об.) CH_3CN и водная HCl (0,006 H) с получением чистого продукта. Продукт суспендировали в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг, 4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_8S$ 831,3, полученное m/z - 832,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,64-3,43 (м, 8H), 3,42 (д, J=4,9 Гц, 3H), 3,25 (д, J=4,9 Гц, 2H), 3,07-2,93 (м, 4H), 2,79 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,66 (с, 2H), 2,56-2,52 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,53 (с, 2H), 1,26 (д, J=15,4 Гц, 6H).

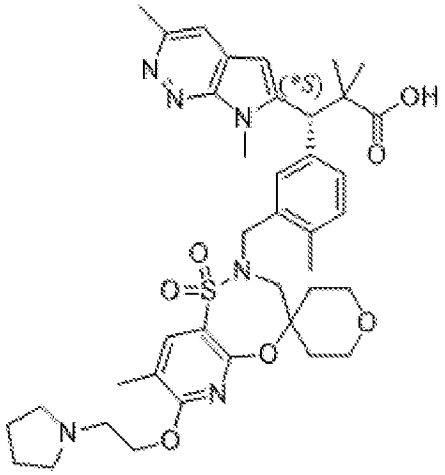
Пример 345: (*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (2,04 г) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 344, при этом использовали (*S)-метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 143) вместо (*R)-метил-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 141) на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,3, полученное m/z - 816,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H),7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,15-7,09 (м, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,52-4,21 (м, 2H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,60-3,34 (м, 6H), 2,99 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,72-2,59 (м, 5H), 2,16 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,54-1,39 (м, 4H), 1,36 (с, 12H), 1,29 (с, 3H).

Пример 346: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)метанол. Смесь 3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-карбальдегида (промежуточное соединение 149,1,0 г, 5,7 ммоль), *трет*-бутил диметил((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)силана (3,1 г, 8,6 ммоль), $P(1\text{-nap})_3$ (942 мг, 2,28 ммоль), K_2CO_3 (3,94 г, 28,5 ммоль) и 1,4-диоксана (30 мл) барботировали N_2 в течение 5 минут, а затем обрабатывали $PdCl_2$ (202 мг, 1,14 ммоль). Смесь барботировали N_2 еще 5 минут, а затем перемешивали и нагревали при 110°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием в воду (50 мл) и экстрагированием дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 20:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г, 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{33}N_3O_2Si$ 411,2, полученное m/z - 412,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (682 мкл, 6,80 ммоль) добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)метанола (1,4 г, 3,4 ммоль), DBU (101 мкл, 0,676 ммоль) и DCE (30 мл) в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а потом обрабатывали ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-

ил)окси)триметилсиланом (8,1 г, 37 ммоль) и BF_3•OEt_2 (558 мкл, 4,42 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1,5 часа перед гашением водой (60 мл) и экстрагированием дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 20:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{47}N_3O_3Si$ 537,3, полученное m/z - 538,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: *трет*-бутил-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (2,23 мл, 1 M в THF, 2,23 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноата (600 мг, 1,12 ммоль) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед гашением H_2O (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые промывали солевым раствором (3X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (222 мг, 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}N_3O_3$ 423,3, полученное m/z - 424,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,42-4,36 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,07 (с, 9H).

Стадия D: *трет*-бутил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,16 мл, 2,2 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (190 мг, 0,449 ммоль) и дихлорметана (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ 411,2, полученное m/z - 442,2 $[M+H]^+$.

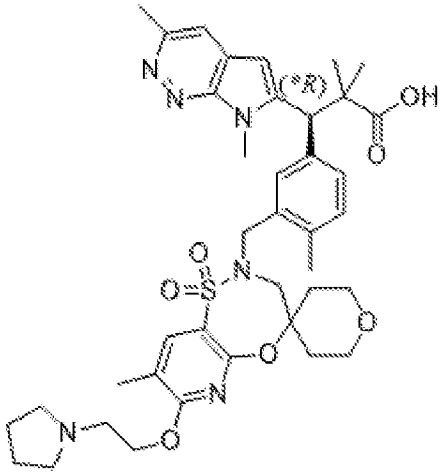
Стадия E: *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Смесь *трет*-бутил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноата (200 мг), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (180 мг, 0,453 ммоль, промежуточное соединение 145), K_2CO_3 (188 мг, 1,36 ммоль) и CH_3CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16

часов перед охлаждением до комнатной температуры, вливанием в H_2O (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS масса, рассчитанная для $C_{43}H_{58}N_6O_7S$ 802,4, полученное m/z - 803,5 $[M+H]^+$.

Стадия F: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли в *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат (360 мг) и 1,4-диоксан (3 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 30 мм x 10 мкм; элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, полученное m/z - 747,3 $[M+H]^+$.

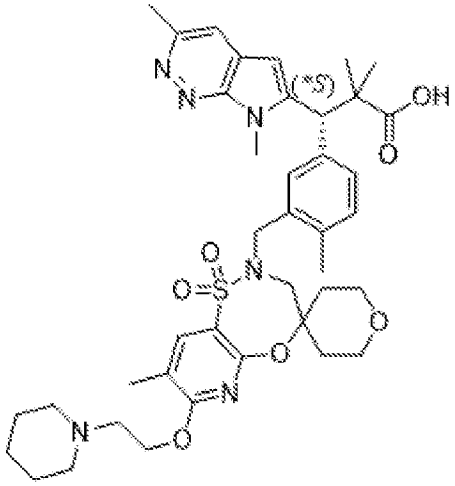
Стадия G: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 50% до 50% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (36 мг, 24%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, полученное m/z - 747,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,47-4,34 (м, 4H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,55-3,50 (м, 6H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,55-2,53 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,71-1,63 (м, 4H), 1,56-1,42 (м, 4H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 347: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 346) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 50% до 50% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Второй элюируемый изомер (38 мг, 25%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, полученное m/z - 747,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,45-4,35 (м, 4H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,56-3,53 (м, 6H), 2,85-2,79 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,70-1,64 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 4H), 1,23 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Пример 348: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Смешивали *трет*-бутил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-

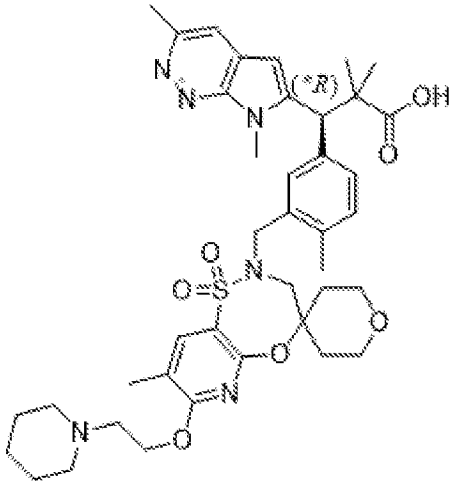
(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат (200 мг, пример 346, стадия D), 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (182 мг, 0,442 ммоль, промежуточное соединение 72), K_2CO_3 (188 мг, 1,36 ммоль) и CH_3CN (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры, гашением водой (80 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения (290 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{44}H_{60}N_6O_7S$ 816,4, полученное m/z - 817,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. 4 H HCl в 1,4-диоксане (6 мл) по каплям добавляли в трет-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил) -2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат (280 мг, 0,34 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 30 мм x 5 мкм; элюент: от 20% до 40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, полученное m/z - 761,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 50% до 50% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (29 мг, 23%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, полученное m/z - 761,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,47-4,34 (м, 4H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,58-3,38 (м, 6H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,58-1,33 (м, 10H), 1,26 (с, 6H).

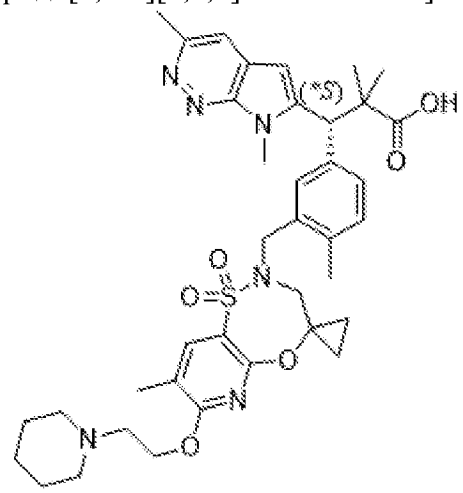
Пример 349: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-

(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 348) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: от 50% до 50% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Второй элюируемый изомер (33 мг, 27%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, полученное m/z - 761,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (с, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,46-4,32 (м, 4H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,55-3,45 (м, 6H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,55-1,35 (м, 10H), 1,23 (с, 6H).

Пример 350: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-

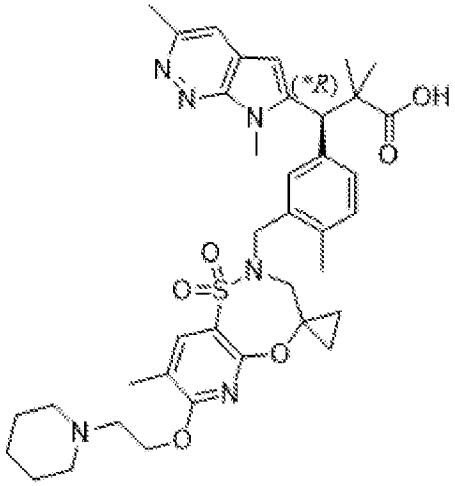
ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Смесь *трет*-бутил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноата (210 мг, пример 346, стадия D), 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (175 мг, 0,476 ммоль, промежуточное соединение 136), K_2CO_3 (197 мг, 1,43 ммоль) и CH_3CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (360 мг, 0,47 ммоль), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{56}N_6O_6S$ 772,4, полученное m/z - 773,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. 4H HCl в 1,4-диоксане (6 мл) по каплям добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (360 мг, 0,47 ммоль) и 1,4-диоксана (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов перед концентрированием досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: от 30% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,04% NH_3H_2O и 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, полученное m/z - 717,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: от 45% до 45% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (25 мг, 25%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, полученное m/z - 717,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,52-4,39 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,30-3,23 (м, 7H), 2,65 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,64-1,35 (м, 6H), 1,25-1,22 (м, 6H), 0,97-0,89 (м, 2H), 0,61-0,42 (м, 2H).

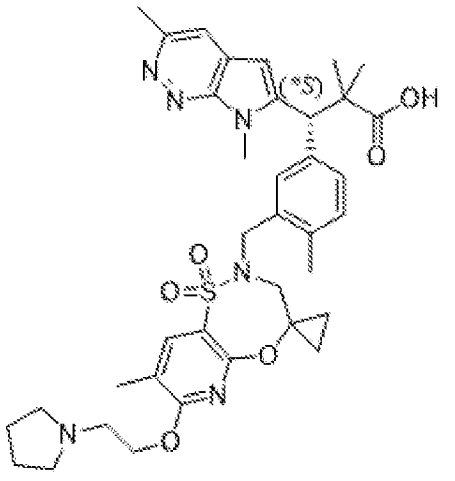
Пример 351: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-

(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (24 мг, 24%) после хирального разделения, описанного в примере 350, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, полученное m/z - 717,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,47-4,35 (м, 2H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 7H), 2,61 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,59-1,37 (м, 6H), 1,21-1,19 (м, 6H), 0,93-0,88 (м, 2H), 0,54-0,41 (м, 2H).

Пример 352: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (0,37 мл, 3,7 ммоль) добавляли в раствор (3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)метанола (1,0 г, 2,4 ммоль, пример 346, стадия A), DBU (36 мкл, 0,24 ммоль) и DCE (20 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а потом обрабатывали ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсиланом (1,69 г, 9,70 ммоль) и $TiCl_4$ (3,64 мл, 1 M в

дихлорметане, 3,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 1,5 часа перед гашением насыщ. $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагированием дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{41}N_3O_3Si$ 495,3, полученное m/z - 496,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (2,2 мл, 1 M в THF, 2,2 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из метил 3-(3-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноата (550 мг, 1,11 ммоль) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед гашением H_2O (50 мл) и экстрагированием этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (3X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; от 5:1 до 0:1 (градиент), затем дихлорметан/метанол, 10:1, изократический) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 71%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}N_3O_3$ 381,2, полученное m/z - 382,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,57 мл, 7,8 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (300 мг, 0,786 ммоль) и дихлорметана (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 399,2, полученное m/z - 400,2 $[M+H]^+$.

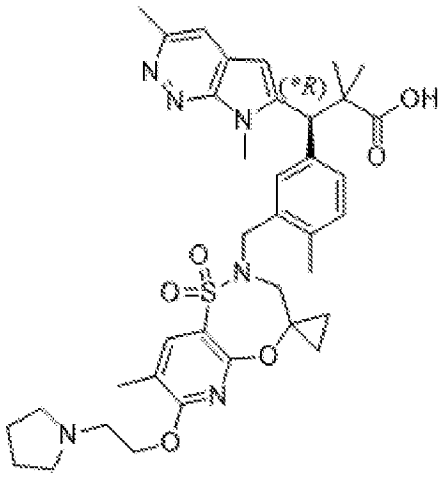
Стадия D: метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Смешивали метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметилпропаноат (160 мг), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (141 мг, 0,399 ммоль, промежуточное соединение 137), K_2CO_3 (166 мг, 1,20 ммоль) и CH_3CN (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 часов перед охлаждением до комнатной температуры. Полученную в результате суспензию фильтровали через слой диатомита,

такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта (300 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, полученное m/z - 717,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (176 мг, 4,19 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из метил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (300 мг, 0,418 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и H_2O (5 мл). Затем полученную в результате смесь перемешивали при 75°C в течение 1 часа перед охлаждением до комнатной температуры, разведением H_2O (30 мл) и промывкой этилацетатом (3X). Водную фазу доводили до pH=6-7 с помощью 1 H HCl и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Waters Xbridge C18, 150 мм x 50 мм x 5 мкм; элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, полученное m/z - 703,3 $[M+H]^+$.

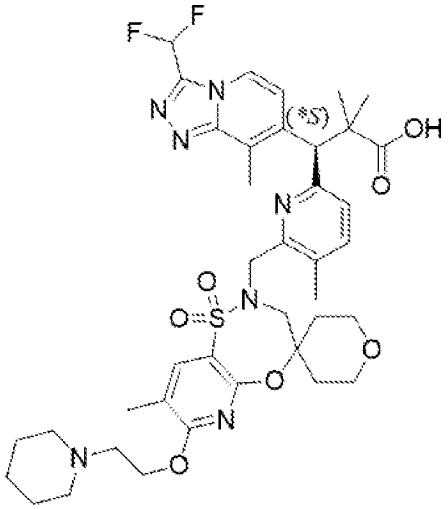
Стадия F: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK IG 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: от 50% до 50% (об./об.) сверхкритического CO_2 в i-PrOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (42 мг, 30%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, полученное m/z - 703,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,39-4,31 (м, 2H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,58-3,56 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,28-3,28 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,69-1,63 (м, 4H), 1,18 (с, 6H), 0,92-0,87 (м, 2H), 0,54-0,39 (м, 2H).

Пример 353: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (36 мг, 27%) после хирального разделения, описанного в примере 352, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, полученное m/z - 703,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,43-4,37 (м, 2H), 4,26-4,19 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,33-3,31 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,71-2,61 (м, 7H), 2,26 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,76-1,68 (м, 4H), 1,22 (с, 6H), 0,97-0,88 (м, 2H), 0,56-0,43 (м, 2H).

Пример 354: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол. Комплекс боран-тетрагидрофуран (219 мл, 1 M в THF, 219 ммоль) по каплям добавляли в раствор, состоящий из 6-хлор-3-метилпиколиновой кислоты (25,0 г, 146 ммоль) и THF (200 мл), при 0 °C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов перед охлаждением до 0°C с последующим добавлением по каплям MeOH (300 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (22,5 г, 98%), которое использовали на следующей

стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,30 (с, 3H).

Стадия B: 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-3-метилпиридин. TBSCl (25,9 г, 172 ммоль) добавляли в раствор (6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанола (22,5 г, 143 ммоль), имидазола (19,5 г, 286 ммоль) и дихлорметана (400 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2,5 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию выделяли путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали этилацетатом (3X), а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (22,9 г, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,85-0,84 (м, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия C: 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-6-винилпиридин. $Pd(dppf)Cl_2$ (2,5 г, 3,4 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-3-метилпиридина (22,9 г, 84,2 ммоль), трифтор(винил)бората калия (22,8 г, 170 ммоль), K_3PO_4 (54,2 г, 255 ммоль), 1,4-диоксана (300 мл) и H_2O (60 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (17,3 г, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=10,8, 17,6 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=1,1, 17,4 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=1,1, 10,9 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия D: 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегид. $K_2OsO_4•2H_2O$ (1,2 г, 3,3 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из 2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-метил-6-винилпиридина (17,3 г, 65,7 ммоль), 1,4-диоксана (250 мл) и H_2O (250 мл). Полученную в результате смесь медленно обрабатывали $NaIO_4$ (41,9 г, 196 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Полученную в результате суспензию выделяли путем фильтрации, а фильтровальный осадок промывали этилацетатом (3X). Фильтрат разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

$C_{14}H_{23}NO_2Si$ 265,2, полученное m/z - 266,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,93 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия E: (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол, i-PrMgCl•LiCl (25,4 мл, 1,3 М в THF, 33,0 ммоль) по каплям добавляли в раствор 3-(дифторметил)-7-йод-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (6,8 г, 22 ммоль, промежуточное соединение 148) и THF (80 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем обрабатывали раствором 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиколинальдегида (6,1 г, 23 ммоль) и THF (20 мл) путем добавления его по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры, вливали в насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью петролейный эфир: этилацетат (10:1, 20 мл) и выделяли суспензию путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (10:1, 3X) перед сушкой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 44%). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 2:3) с получением второй партии указанного в заголовке соединения (1,9 г, 19%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$ 448,2, полученное m/z - 449,2 $[M+H]^+$.

Стадия F: 7-((6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин. $SOCl_2$ (0,57 мл, 7,8 ммоль) по каплям добавляли в раствор, состоящий из (6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанола (2,7 г, 6,0 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутил пиридина (3,4 мл, 15 ммоль) и дихлорметана (30 мл) при 0 °C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут перед доведением pH водн. $NaHCO_3$ до pH=8-9, вливали в воду (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$ 466,2, полученное m/z - 467,2 $[M+H]^+$.

Стадия G: : *трет*-бутил 3-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $InBr_3$ (501 мг, 1,41 ммоль) добавляли в раствор 7-((6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)хлорметил)-3-(дифторметил)-8-

метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (2,2 г, 4,7 ммоль), ((1-(*трет*-бутокси)-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (10,2 г, 47,1 ммоль) и дихлорметана (40 мл) в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 суток, вливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 48%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3S$ 574,3, полученное m/z - 575,3 $[M+H]^+$.

Стадия H: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. TBAF (4,4 мл, 1 M в THF, 4,4 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил 3-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата (1,3 г) и THF (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; градиентное элюирование от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 32%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,2, полученное m/z - 461,2 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата, описан в получении промежуточного соединения 193.

Стадия I: *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,18 мл, 2,5 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (350 мг, 0,760 ммоль) и дихлорметана (4 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа перед концентрированием досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$ 478,2, полученное m/z - 479,2 $[M+H]^+$. Альтернативный вариант процедуры получения указанного в заголовке соединения, *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата,

описан в получении промежуточного соединения 194.

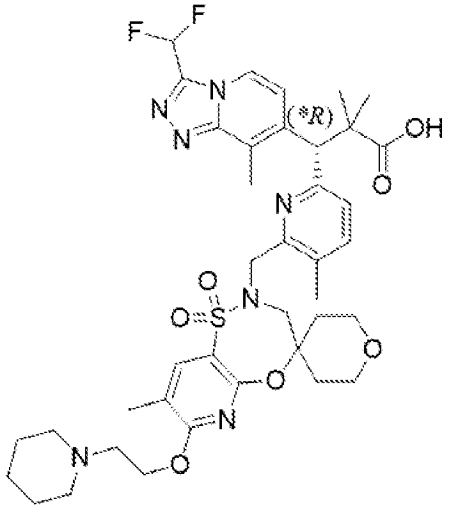
Стадия J: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Смешивали *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (230 мг, 0,480 ммоль); 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (200 мг, 0,486 ммоль, промежуточное соединение 72), K_2CO_3 (403 мг, 2,92 ммоль) и CH_3CN (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 78%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$ 853,4, полученное m/z - 854,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83-7,65 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,52 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,63-4,46 (м, 2H), 4,43 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,92-3,81 (м, 2H), 3,66 (д, J=19,8 Гц, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,68 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,45 (уш. с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62 (д, J=7,5 Гц, 4H), 1,52-1,47 (м, 4H), 1,37 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,16 (с, 9H).

Стадия K: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смешивали (*трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат) (320 мг, 0,375 ммоль), 4 H HCl в 1,4-диоксане (30 мл, 120 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) и перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Колонка Agela ASB, 150 мм x 25 мм x 5 мкм; элюент: от 25% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3, полученное m/z - 798,4 $[M+H]^+$.

Стадия L: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-

ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK AD-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм; элюент: от 25% до 25% (об./об.) EtOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (60 мг, 30%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3, полученное m/z - 798,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (т, J=52 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,49-4,42 (м, 2H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,77-3,67 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,31-3,00 (м, 6H), 2,75 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 4H), 1,42-1,35 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

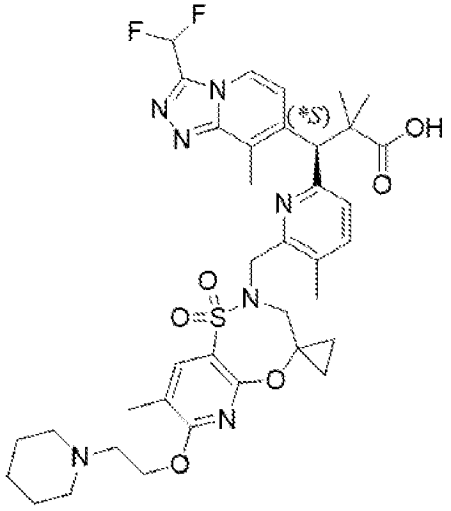
Пример 355: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты, которые разделяли, как описано в примере 354, стадия L, также дала второй элюируемый изомер, который был обозначен (*R), но требовал дополнительной очистки посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (неподвижная фаза: Xtimate C18, 150 мм x 25 мм x 5 мкм; элюент: от 15% до 45% (об./об.) ACN с 0,225% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 14%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3, полученное m/z - 798,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (т, J=52 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,59-4,50 (м, 2H), 4,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,86 (т, J=11,6 Гц, 2H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,15-2,91 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,70 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,52-1,47 (м, 4H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Пример 356: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-

2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



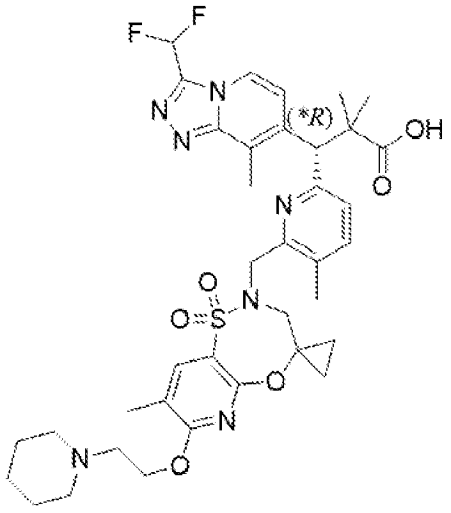
Стадия A: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Смешивали *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (185 мг, 0,386 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (140 мг, 0,381 ммоль, промежуточное соединение 136), K_2CO_3 (320 мг, 2,32 ммоль) и CH_3CN (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования выделяли несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{53}F_2N_7O_6S$ 809,4, полученное m/z - 810,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84-7,57 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,38 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,35-4,25 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,43 (уш. с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,52-1,34 (м, 8H), 1,31 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,85 (уш. с, 2H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смешивали (*трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат) (300 мг,

0,370 ммоль), 4 H HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 60 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Xtimate C18, 150 мм x 40 мм x 10 мкм; элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 72%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3, полученное m/z - 754,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: DAICEL CHIRALPAK AD-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм; элюент: от 25% до 25% (об./об.) EtOH и H_2O с 0,1% NH_3). Первый элюируемый изомер (78 мг, 38%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3, полученное m/z - 754,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,7(т, J=52 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,73-3,62 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,52-1,44 (м, 4H), 1,41-1,34 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,09-0,98 (м, 2H), 0,84 (с, 2H).

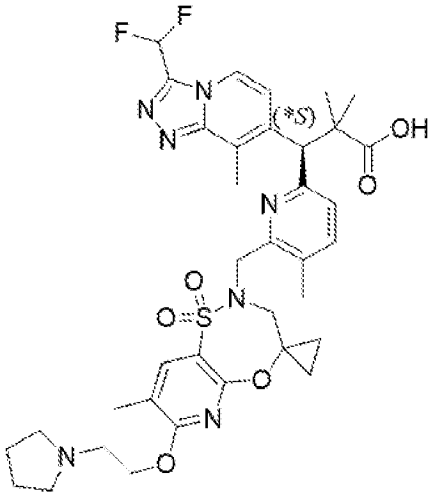
Пример 357: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты, которую разделяли посредством хиральной СФХ, как описано в примере 356, стадия С, также давала второй элюируемый изомер (74 мг, 35%), обозначенный (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3, полученное m/z - 754,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,7(т, J=52 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,28-7,19 (м, 2Н), 4,92 (с, 1Н), 4,41-4,36 (м, 2Н), 4,36-4,26 (м, 2Н), 3,73-3,62 (м, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,70-2,64 (м, 2Н), 2,48-2,40 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 1,52-1,44 (м, 4Н), 1,41-1,34 (м, 2Н), 1,30 (с, 3Н), 1,22 (с, 3Н), 1,09-0,98 (м, 2Н), 0,84 (с, 2Н).

Пример 358: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



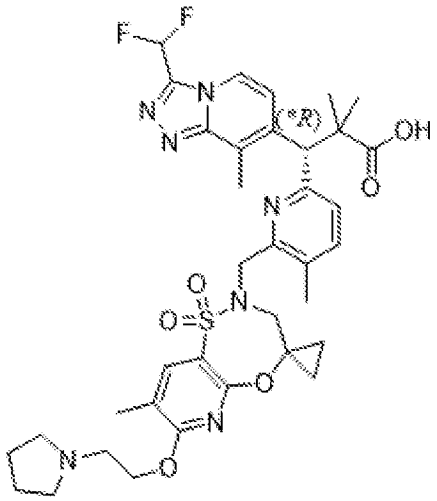
Стадия А: *трет*-бутил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Смешивали *трет*-бутил 3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (221 мг, 0,461 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (163 мг, 0,461 ммоль, промежуточное соединение 137), K_2CO_3 (383 мг, 2,77 ммоль) и CH_3CN (5 мл) и перемешивали при 80°С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3Х). В результате этого экстрагирования получали несколько органических фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 95%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{51}F_2N_7O_6S$ 795,4, полученное m/z - 796,4 $[M+H]^+$.

Стадия В: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-

диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смешивали (*трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат) (350 мг, 0,440 ммоль), 4 H HCl в 1,4-диоксане (18 мл, 72 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: колонка Xtimate C18, 150 мм x 40 мм x 10 мкм; элюент: от 13% до 43% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3, полученное m/z - 740,4 $[M+H]^+$.

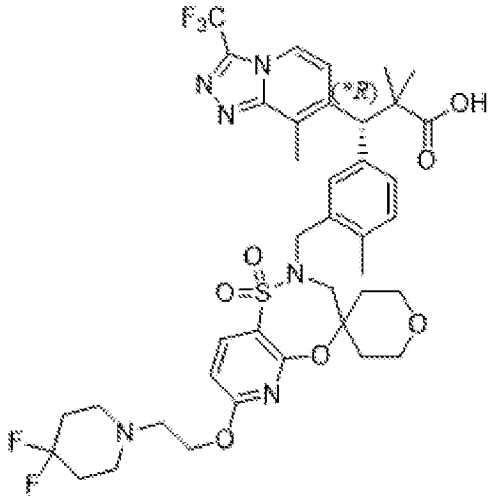
Стадия C: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b]1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: колонка Phenomenex-Amylose-1, 250 мм x 30 мм x 5 мкм; элюент: от 30% до 30% (об./об.) EtOH с 0,1% NH_3/H_2O). Первый элюируемый изомер (59 мг, 30%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3, полученное m/z - 740,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,66 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,40 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 2,85 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,61-2,56 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,72-1,66 (м, 4H), 1,30 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,83 (с, 2H).

Пример 359: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты, которую разделяли посредством хиральной СФХ, как описано в примере 358, стадия C, также давала второй элюируемый изомер (69 мг, 33%), обозначенный (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3, полученное m/z - 740,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84-7,56 (м, 1H), 7,54 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,41 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,37-4,28 (м, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 2,90 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,75-1,67 (м, 4H), 1,30 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,89-0,79 (м, 2H).

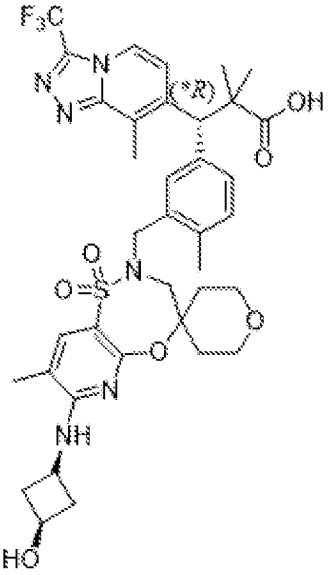
Пример 360: (*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (78 мг, 48%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 125) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и бензил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 139) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 17) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{45}F_5N_6O_7S$, 836,3; полученное m/z - 837,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,51 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,26 (дд, J=7,6, 2,8 Гц, 2H), 7,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,50-4,29 (м, 4H), 3,79-3,65 (м, 3H), 3,46 (с, 3H), 2,79 (с, 1H), 2,65-2,52 (м, 6H), 2,19 (с, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,52 (д, J=15,1 Гц, 2H), 1,30 (д, J=22,7 Гц, 9H).

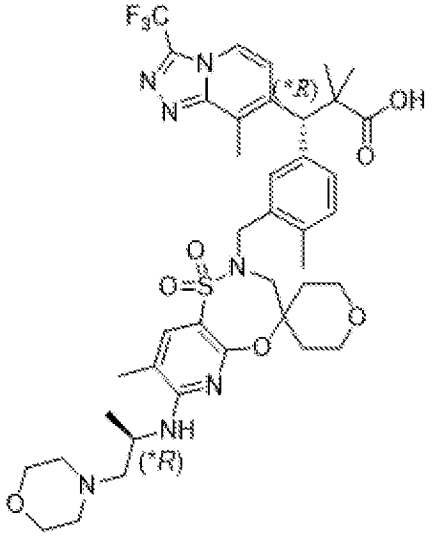
Пример 361: (*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (97 мг, 55%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали 3-аминоциклобутан-1-ол вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; полученное m/z - 773,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (д,

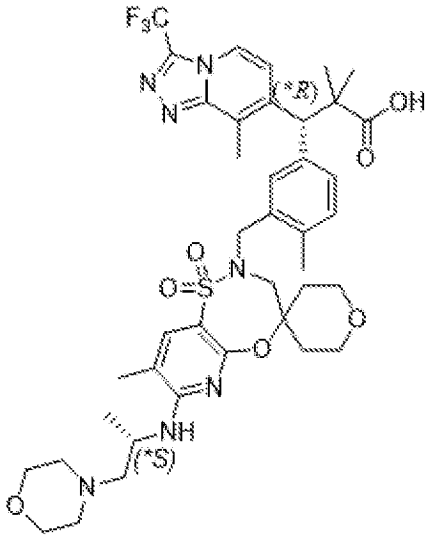
J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,37 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,24 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,99-3,70 (м, 4H), 3,42 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,35-3,21 (м, 3H), 2,67-2,57 (м, 5H), 2,19 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H), 1,35-1,17 (м, 8H).

Пример 362: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((R-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



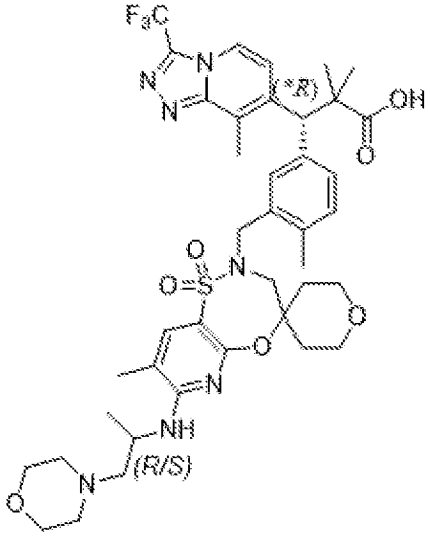
Смесь изомеров (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 364) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Whelk-O1 (S, S), 5 мкм, 25 x 21,2 мм, подвижная фаза: 68% CO_2, 32% (70% i-PrOH/DCM с 0,3% i-$PrNH_2$). Первый элюируемый изомер (21 мг) был обозначен*R/*R: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; полученное m/z - 830,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,04 (дд, J=8,9, 7,0 Гц, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,43 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,34 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,98-3,55 (м, 8H), 3,48-3,40 (м, 2H), 2,75-2,50 (м, 6H), 2,19-2,05 (м, 6H), 1,65-1,52 (м, 5H), 1,49-1,15 (м, 13H).

Пример 363: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 364), которую разделяли посредством хиральной СФХ, как описано в примере 362, давала второй элюируемый изомер (20 мг), обозначенный *R/*S: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; полученное m/z - 830,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,46-4,29 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 6H), 3,55 (д, J=11,1 Гц, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,77-2,60 (м, 6H), 2,18 (д, J=18,4 Гц, 6H), 1,66-1,48 (м, 5H), 1,41-1,14 (м, 13H).

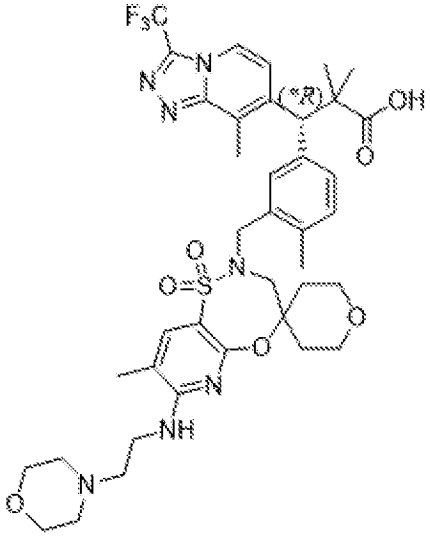
Пример 364: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (65 мг, 57%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали 1-морфолинопропан-2-амин вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; полученное m/z - 830,3 $[M+H]^+$.

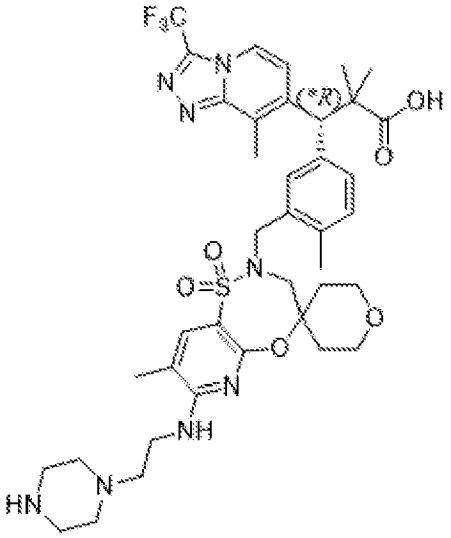
Пример 365: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (142 мг, 58%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали 2-морфолиноэтан-1-амин вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; полученное m/z - 816,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,29-7,17 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,37 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 4H), 3,46-3,40 (м, 4H), 3,38-3,20 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,50-2,40 (м, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,51-1,43 (м, 2H), 1,38-1,20 (м, 9H).

Пример 366: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



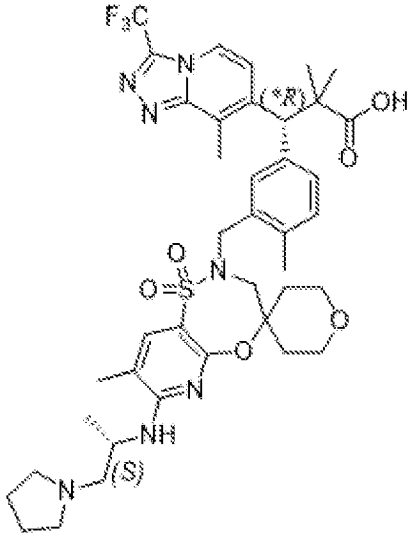
Стадия A: *трет*-бутил (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)амино)этил)пиперазин-1-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение (244 мг, 97%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали трет-бутил 4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-карбоксилат вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{45}H_{59}F_3N_8O_8S$, 928,4; полученное m/z - 929,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((2-(пиперазин-1-ил)этил)амино-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. *трет*-бутил (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-метокси-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)амино)этил)пиперазин-1-карбоксилат (244 мг, 0,26 ммоль) растворяли в 50/50 растворе TFA/DCM (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 275 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде бис-TFA-соли, которую использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{53}F_3N_8O_6S.2TFA$, 828,4; полученное m/z - 829,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-

1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (113 мг, 52%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали метил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((2-(пиперазин-1-ил)этил)амино-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо метил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((2-(пиперазин-1-ил)этил)амино-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_3N_8O_6S$, 814,3; полученное m/z - 815,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,72 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,35 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,60-3,10 (м, 6H), 2,79-2,70 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 7H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,30-1,17 (м, 8H).

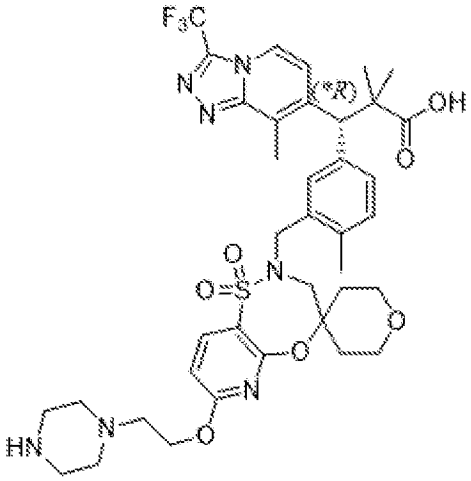
Пример 367: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (93 мг, 79%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-амин вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, 813,3; полученное m/z - 814,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,31-4,19 (м, 2H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,45-3,27 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,58-2,37 (м, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,69-1,63 (м, 4H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,36-1,11 (м, 12H).

Пример 368: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота.



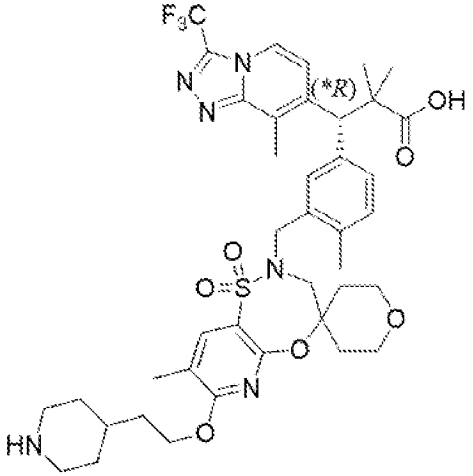
Стадия A: *трет*-бутил (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран]4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение (417 мг, 108%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали трет-бутил 4-(2-((1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 126) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и бензил (*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 139) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{50}H_{60}F_3N_7O_9S$, 991,4; полученное m/z - 992,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-((7'-(2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран]4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (367 мг, 97%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали

трет-бутил (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-(бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран]4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат вместо бензил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этилокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{54}F_3N_7O_9S$, 901,4; полученное m/z - 902,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*R)-3-(3-((7'-(2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран]4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (367 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 1:1 смеси TFA/DCM (2,0 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$ (с 20 мМ NH_4OH), градиентное элюирование от 10:90 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; полученное m/z - 802,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,47-4,27 (м, 4H), 3,74 (к, J=10,5 Гц, 2H), 3,60-3,10 (м, 5H), 2,75-2,60 (м, 9H), 2,47-2,35 (с, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,22 (с, 3H).

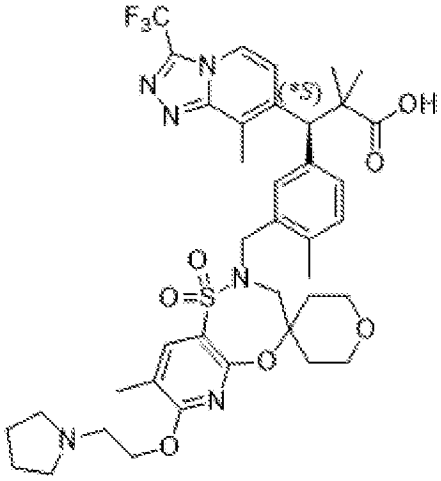
Пример 369: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (115 мг, 65%) получали в условиях,

аналогичных описанным в примере 368, при этом использовали трет-бутил 4-(2-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 133) вместо трет-бутил 4-(2-((1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 126) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; полученное m/z - 815,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,09-6,99 (м, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,39-4,22 (м, 4H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,45-3,32 (м, 2H), 2,96 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,57-2,49 (м, 5H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,68-1,34 (м, 8H), 1,33-1,00 (м, 12H).

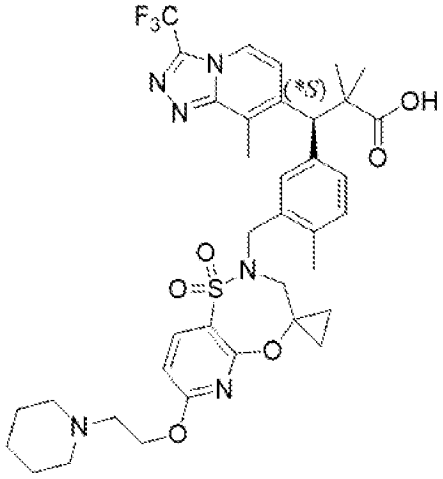
Пример 370: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия А: *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (645 мг, 44%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 134) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; полученное m/z - 857,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота. В 25 мл круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником, добавляли *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноат (80 мг 0,09 ммоль), DCM (3,0 мл) и TFA (0,75 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, затем охлаждали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H_2O (с 20 мМ NH_4OH), градиентное элюирование от 10:90 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 74%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; полученное m/z - 801,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 4,81 (с, 1H), 4,47-4,23 (м, 4H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,45-3,20 (м, 4H), 2,81 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,62-2,43 (м, 5H), 2,19 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,77-1,61 (м, 4H), 1,47 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,40-1,22 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,10 (с, 3H).

Пример 371: (*S)-3-(3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота.

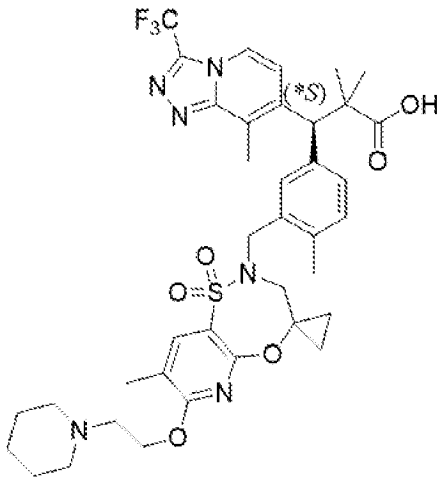


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-3-((3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (230 мг, 59%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 127) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида

(промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; полученное m/z - 813,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 3H), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,49-3,30 (м, 2H), 2,79 (д, J=16,2 Гц, 2H), 2,67-2,62 (м, 3H), 2,50-2,40 (м, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,75-1,53 (м, 4H), 1,42 (с, 2H), 1,29 (с, 4H), 1,20 (с, 4H), 1,15 (с, 8H), 1,13-1,06 (м, 2H), 0,51-0,41 (м, 2H).

Стадия B: (*S)-3-(3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (154 мг, 72%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил-(*S)-3-((3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756; полученное m/z - 757,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,27 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H), 3,50-3,10 (м, 3H), 2,62-2,50 (м, 5H), 2,40-2,30 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,45-1,35 (м, 4H), 1,34-1,26 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,94-0,83 (м, 2H), 0,54-0,42 (м, 2H).

Пример 372: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

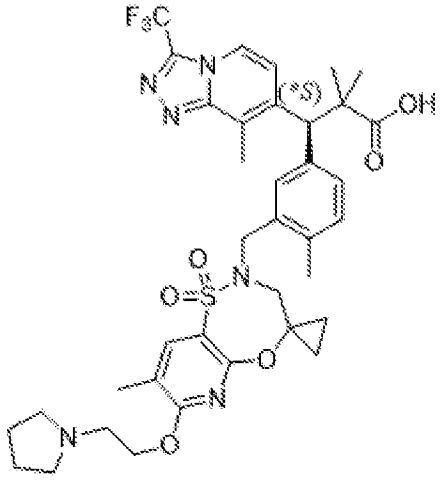


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (244 мг, 56%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 136) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{42}H_{53}F_3N_6O_6S$, 826,4; полученное m/z - 827,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (190 мг, 84%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{45}F_3N_6O_6S$, 770,3; полученное m/z - 771,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,30 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,16-

4,01 (м, 2H), 3,50-3,10 (м, 3H), 2,63-2,51 (м, 5H), 2,42-2,34 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,09 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,46-1,35 (м, 4H), 1,31 (к, J=6,0 Гц, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,51-0,35 (м, 2H).

Пример 373: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

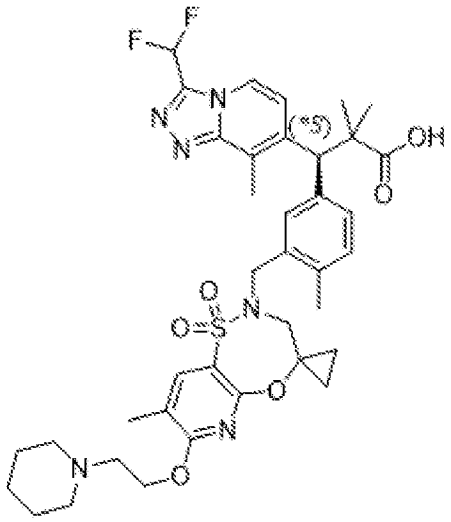


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (133 мг, 32%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; полученное m/z - 813,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; полученное m/z - 757,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,43 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,22-4,13 (м, 2H), 3,60-3,05 (м, 3H), 2,98 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,94 (с, 2H), 0,60-0,44 (м, 2H).

Пример 374: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

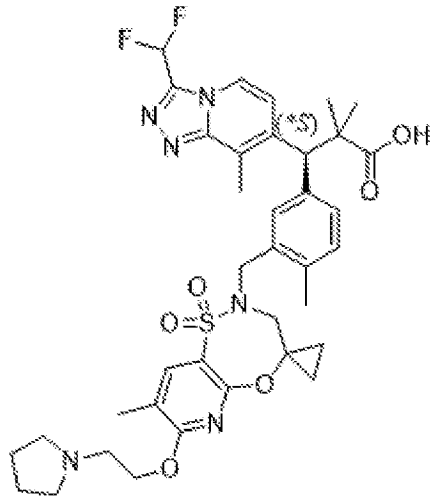


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (183 мг, 58%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 136) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{42}H_{54}F_2N_6O_6S$, 808,4; полученное m/z - 809,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (97 мг, 57%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_2N_6O_6S$, 752,3; полученное m/z - 753,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,76-7,58 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 4,75 (с, 1H), 4,37 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,25-4,09 (м, 2H), 3,55-3,25 (м, 2H), 2,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,48 (п, J=5,5 Гц, 4H), 1,38 (к, J=5,8 Гц, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,01-0,89 (м, 2H), 0,58-0,44 (м, 2H).

Пример 375: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

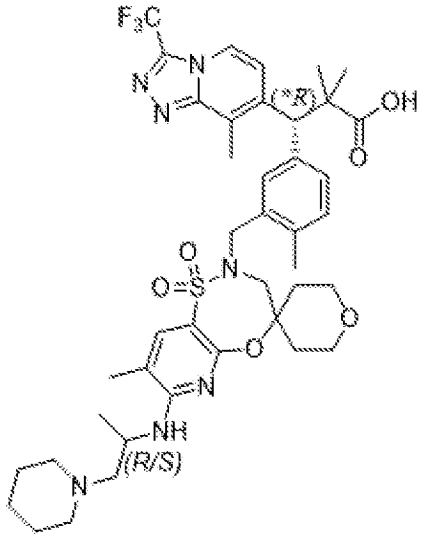


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (57 мг, 18%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{41}H_{52}F_2N_6O_6S$, 794,4; полученное m/z - 795,3 $[M+H]^+$.

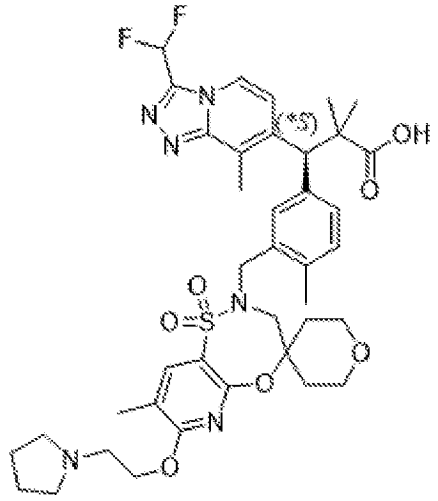
Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (29 мг, 55%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{44}F_2N_6O_6S$, 738,3; полученное m/z - 739,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,65 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,18-7,00 (м, 4H), 4,68 (с, 1H), 4,44 (уш. с, 2H), 4,10 (к, J=14,6 Гц, 2H), 3,50-3,15 (м, 9H), 2,53 (с, 3H), 2,18-2,13 (м, 6H), 1,79 (уш. с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,52-0,39 (м, 2H).

Пример 376: 3-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (65 мг, 57%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали 1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-амин вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 142) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{52}F_3N_7O_8S$, 827,4; полученное m/z - 828,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,23-7,10 (м, 3H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,30 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,41-3,10 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,40-2,32 (м, 3H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 4H), 1,93 (с, 3H), 1,44-1,35 (м, 6H), 1,35-1,08 (м, 14H).

Пример 377: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

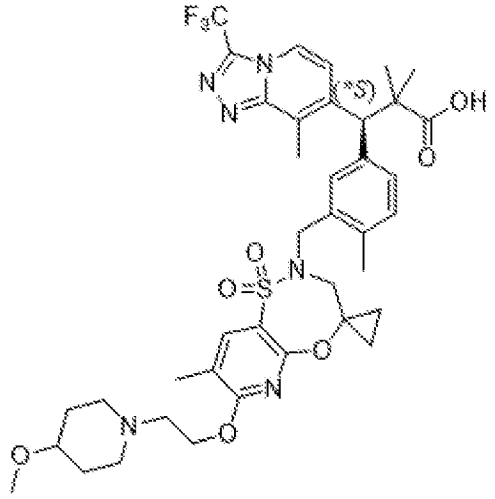


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (70 мг, 23%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 134) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) вместо бензил (*S)-

3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{43}H_{56}F_2N_6O_7S$, 838,4; полученное m/z - 839,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (35 мг, 54%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_2N_6O_7S$, 782,3; полученное m/z - 783,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62 (т, J=51,7 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,43-4,22 (м, 4H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,48-3,15 (с, 5H), 2,87 (уш. с, 1H), 2,70-2,55 (м, 6H), 2,15-2,06 (м, 6H), 1,66 (уш. с, 4H), 1,50-1,27 (м, 4H), 1,27-1,15 (м, 7H).

Пример 378: (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

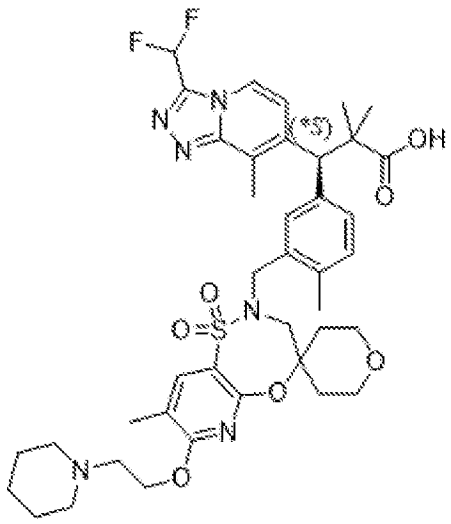


Стадия A: *трет*-бутил (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (159 мг, 45%) получали в

условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали 7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 138) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; полученное m/z - 857,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (105 мг, 72%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; полученное m/z - 801,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,30-7,03 (м, 4H), 4,77 (с, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 4,25-4,07 (м, 2H), 3,60-3,12 (м, 4H), 2,83-2,56 (м, 8H), 2,28-2,13 (м, 9H), 1,81 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,34-1,19 (м, 6H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,59-0,42 (м, 2H).

Пример 379: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

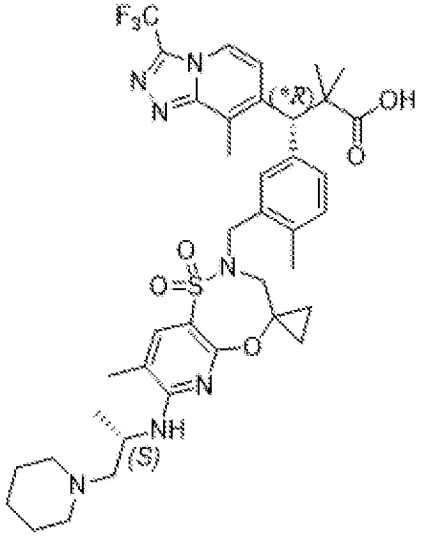


Стадия A: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (211 мг, 46%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, при этом использовали *трет*-бутил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) вместо бензил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. масса, рассчитанная для $C_{44}H_{58}F_2N_6O_7S$, 852,4; полученное m/z - 853,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (142 мг, 76%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 370, при этом использовали (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат вместо *трет*-бутил (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_2N_6O_7S$, 796,3; полученное m/z - 797,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,70 (т, J=51,7 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,48-4,30 (м, 4H), 3,85-3,70 (м, 2H), 3,55-3,24 (м, 4H), 2,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,49-2,43 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,57-1,33 (м, 10H), 1,31 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

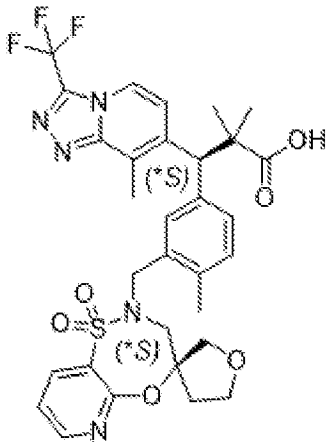
Пример 380: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-

пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо [2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (125 мг, 55%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 114, при этом использовали (S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-амин вместо 3-аминопропан-1-ола на стадии A и метил (*R)-3-(3((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 143) вместо метил 3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 69). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_5S$, 783,3; полученное m/z - 784,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,40 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,22 -3,98 (м, 3H), 3,50-3,15 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,46-2,29 (м, 5H), 2,28-2,22 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,51-1,43 (м, 4H), 1,42-1,35 (м, 2H), 1,30-1,12 (м, 9H), 0,95-0,80 (м, 2H), 0,48-0,42 (м, 1H), 0,37-0,30 (м, 1H).

Пример 381: (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

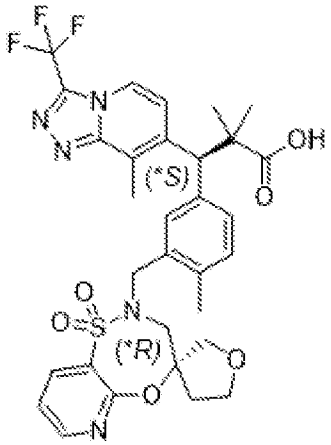


Стадия A: метил (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь, содержащую метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 160, 100 мг, 0,220 ммоль), (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 154, 63 мг, 0,25 ммоль), карбоната калия (153 мг, 1,11 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), перемешивали при 80 °C. Через 16 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали полученную в результате суспензию. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (180 мг). Этот материал использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; полученное m/z - 674,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Гидроксид натрия (42 мг, 1,1 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (140 мг, 0,208) в диоксане и воде (1:1, 3 мл). Смесь нагревали до 65 °C. Через 6 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 5, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. В результате получали ряд органических фракций, которые объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (дихлорметан-метанол), а затем посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Agela Durashell C18, 150×25 мм x 5 мкм, элюент: от 38% до 68% (об./об.) CH_3CN в H2O с 0,225% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,51 (уш. с, 1H), 8,55 (дд,

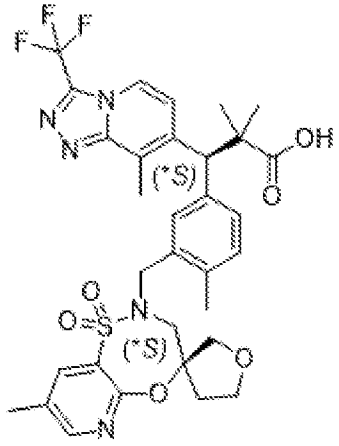
J=2,0, 4,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=4,9, 7,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,20-7,18 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,38-3,37 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 382: (*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (67 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя (*R)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 155) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,55 (уш. с, 1H), 8,55 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,0, 7,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=4,8, 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,37-4,22 (м, 2H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,76-3,61 (м, 3H), 3,44-3,41 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

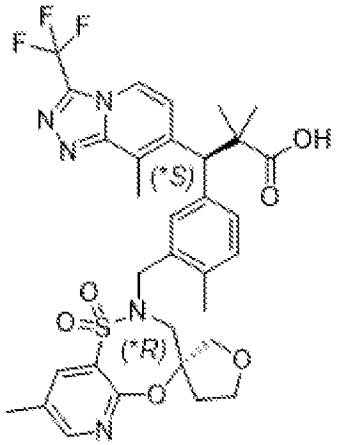
Пример 383: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (57 мг) получали в условиях, аналогичных

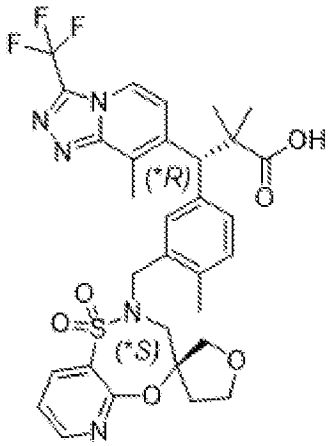
описанным в примере 381, используя (*S)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 156) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; полученное m/z - 674,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,52 (уш. с, 1H), 8,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,36-4,19 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,36-3,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 384: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



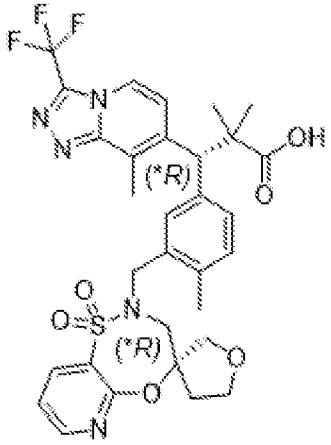
Указанное в заголовке соединение (97 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя (*R)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 157) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; полученное m/z - 674,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,54 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,35-4,22 (м, 2H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,83-3,57 (м, 4H), 3,42-3,39 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,92-1,77 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 385: (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (42 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя метил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 161) вместо метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,57 (уш. с, 1H), 8,56-8,53 (м, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,37-4,20 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,79 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,69 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

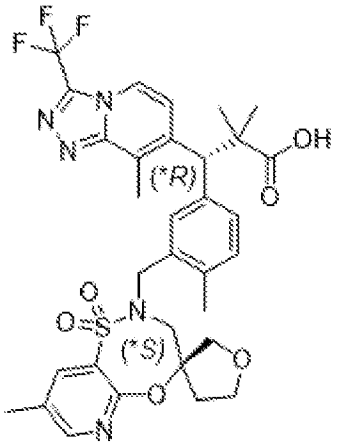
Пример 386: (*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (41 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя метил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 161) вместо метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и (*R)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 155) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-

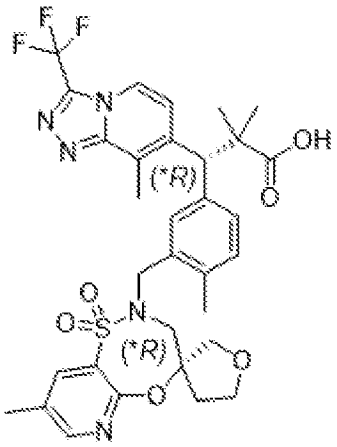
спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,57 (уш. с, 1H), 8,56-8,53 (м, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,37-4,20 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,79 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,69 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 387: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



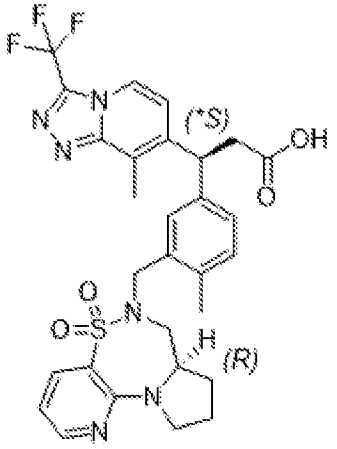
Указанное в заголовке соединение (76 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя метил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 161) вместо метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и (*S)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 156) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; полученное m/z - 674,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,53 (уш. с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,35-4,21 (м, 2H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,79 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,69 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,61 (уш. д, J=15,4 Гц, 1H), 3,41 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 388: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (18 мг) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 381, используя метил (*R)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 161) вместо метил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата и (*R)-8'-метил-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 157) вместо (*S)-2',3',4,5-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; полученное m/z - 674,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 3H), 4,80 (с, 1H), 4,49-4,36 (м, 2H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,87 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,77-3,61 (м, 2H), 3,55 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

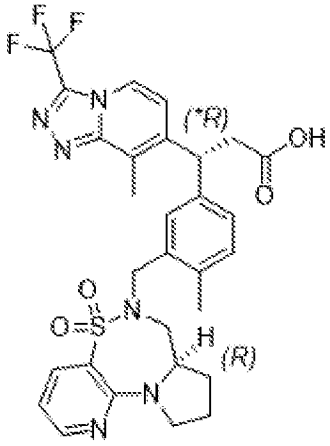
Пример 389: (*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 264, 86 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм,

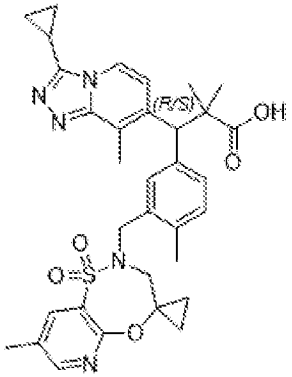
250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% iPrOH) с получением двух изомеров. Первый элюируемый изомер (41 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,86-4,79 (м, 1H), 4,40-4,23 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,62-3,45 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,71-1,51 (м, 2H), 1,46-1,35 (м, 1H).

Пример 390: (*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (38 мг) после хирального разделения, описанного в примере 389, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; полученное m/z - 615,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,95-6,89 (м, 1H), 4,80 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,15 (м, 3H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,08-2,90 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,75-1,57 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 1H).

Пример 391: (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

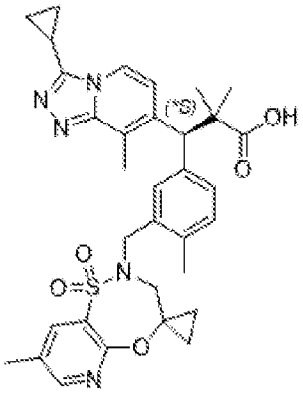


Стадия A: (R/S)- метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил 3-(3-

циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 55, 201,7 мг, 0,495 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 131,8 мг, 0,549 ммоль) и трифенилфосфина (210 мг, 0,801 ммоль) в THF (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (183 мг, 0,795 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (212,9 мг, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_5O_5S$, 629,3; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$.

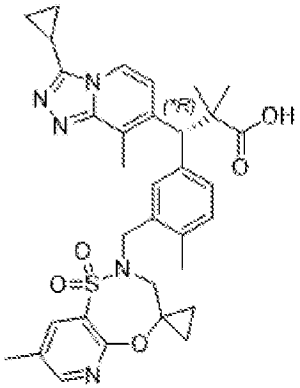
Стадия B: (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Водный гидроксид лития (2 M, 5 мл, 10 ммоль) добавляли в раствор (R/S)-метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (300 мг, 0,105 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 с помощью 1 M HCl и затем экстрагировали DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством КФХ (0-50% MeOH/EtOAc) и повторно очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода с содержанием 0,05% TFA). Чистые фракции, полученные в результате препаративной кислотной ВЭЖХ, собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (125,1 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,3 $[M+H]^+$.

Пример 392: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



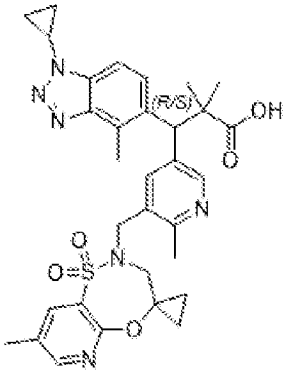
Смесь изомеров (R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 391) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AS-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (59 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,21 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99-7,89 (м, 1H), 7,19-7,06 (м, 4H), 4,76 (с, 1H), 4,34-4,20 (м, 2H), 3,55-3,40 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,99 (с, 1H), 1,45-1,30 (м, 6H), 1,22-0,92 (м, 6H), 0,57-0,39 (м, 2H).

Пример 393: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (45 мг) после хирального разделения, описанного в примере 392, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (с, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 4H), 4,76 (с, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,98 (с, 1H), 1,47-1,29 (м, 6H), 1,22-0,92 (м, 6H), 0,55-0,37 (м, 2H).

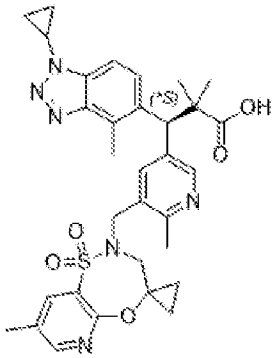
Пример 394: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (200 мг, выход 55%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 391, при этом использовали метил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-

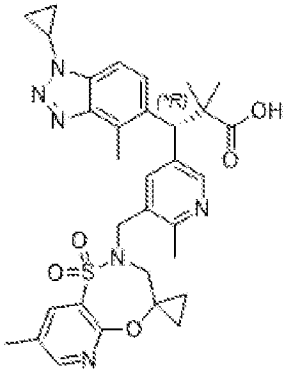
диметилпропаноат (промежуточное соединение 56) вместо метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,3 $[M+H]^+$.

Пример 395: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 394) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AS-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (75 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59-8,54 (м, 1H), 8,25-8,21 (м, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,36-4,13 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,57-3,29 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,46-1,07 (м, 12H), 0,49-0,32 (м, 2H).

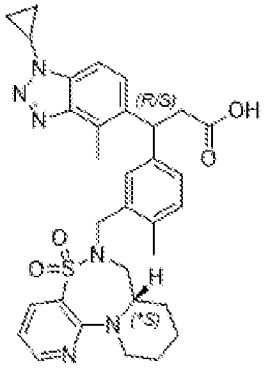
Пример 396: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (61 мг) после хирального разделения, описанного в примере 395, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,54 (м, 1H), 8,25-8,22 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,37-4,11 (м, 2H),

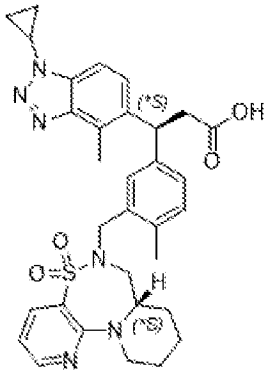
3,79-3,72 (м, 1H), 3,58-3,27 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,43-2,35 (м, 3H), 1,50-1,23 (м, 12H), 0,48-0,28 (м, 2H).

Пример 397: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (480 мг, выход 93%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 391, при этом использовали этил 3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (промежуточное соединение 32 на стадии B) вместо метил 3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата и (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2) вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 616,2; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$.

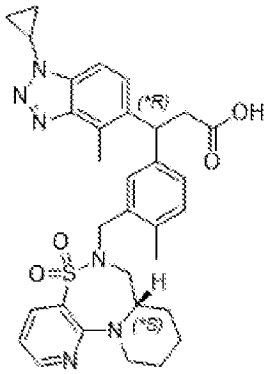
Пример 398: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 397) разделяли посредством хиральной СФХ (1-ое разделение: Chiralpak IA, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH, 2-ое разделение: Chiralpak OD-H, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (188 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z -

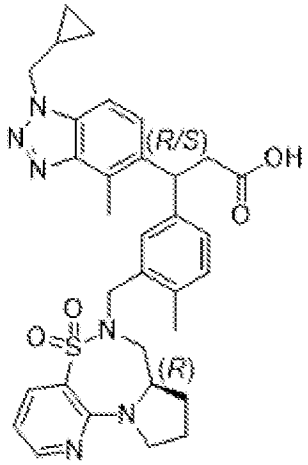
601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,25 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 3H), 6,81 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,98-4,91 (м, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 4,42 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,21-3,01 (м, 5H), 2,80 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,51-1,21 (м, 9H).

Пример 399: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (191 мг) после хирального разделения, описанного в примере 398, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (м, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,81 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,18-3,00 (м, 5H), 2,83 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,69-1,46 (м, 3H), 1,40-1,14 (м, 7H).

Пример 400: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль.



Стадия A: этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноат. Раствор этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 11, стадия A, 218 мг, 0,535 ммоль) в DCM (2,1 мл) одной частью обрабатывали тионилхлоридом (0,16 мл, 2,2 ммоль) на воздухе при комнатной температуре, а флакон

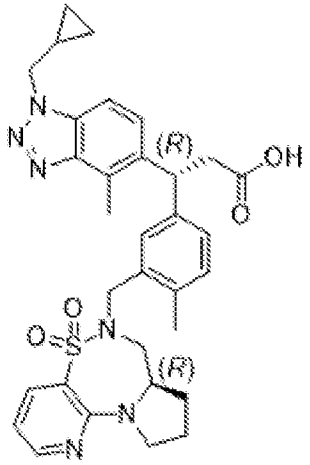
герметично закрывали и перемешивали в течение нескольких минут. Затем реакционную смесь обрабатывали DMF (30 мкл, 0,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на воздухе (герметично закрытую) в течение 55 минут. Затем раствор обрабатывали 6 мл 1 М $NaHCO_3$ и 4 мл DCM и перемешивали в течение 10 минут. Водный слой экстрагировали DCM (4 мл), органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла (211 мг, 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$, 425,2; полученное m/z - 426,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Флакон наполняли 3 Å молекулярными ситами (1 гранула; недавно активированная в вакууме с помощью тепловой пушки в течение 2 мин), (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4, 63,9 мг, 0,267 ммоль) и DMF (0,6 мл). Раствор перемешивали при положительном давлении аргона (под крышкой) в течение 10 минут, а затем в один прием обрабатывали гидридом натрия (60,8% дисперсия в минеральном масле) (13,8 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре на воздухе. Реакционную смесь немедленно герметично закрывали и перемешивали на ледяной бане при положительном давлении аргона в течение 10 минут, а затем по каплям обрабатывали раствором этил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата в DMF (0,53 мл, 0,46 М, 0,244 ммоль) в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1,5 часа, затем снимали с ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь гасили 3 мл 1 М NaH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc (2 X 3 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла (146 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_4S$, 628,3; полученное m/z - 629,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты трифторацетат. Флакон, содержащий этил 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (146 мг, 0,233 ммоль), заполняли THF (1 мл), MeOH (1 мл) и NaOH (3 М в H_2O) (0,25 мл, 0,75 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре на воздухе (под крышкой) в течение 30 минут, затем в течение 30 минут при 60 °C. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разделяли с 0,75 мл 1 М HCl, 1 мл 1 М NaH_2PO_4 и 5 мл этилацетата. Водный слой экстрагировали этилацетатом (1 X 2 мл), объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и

концентрировали с получением 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты. Соединение очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ C18 (10-90% CH_3CN-H_2O, 0,1% TFA) с получением 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты в виде ее трифторуксусной соли (145 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25-8,17 (м, 2H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,61-4,52 (м, 3H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,60-3,42 (м, 2H), 3,20-3,01 (м, 3H), 2,94-2,76 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H), 1,48-1,31 (м, 2H), 0,65-0,47 (м, 4H).

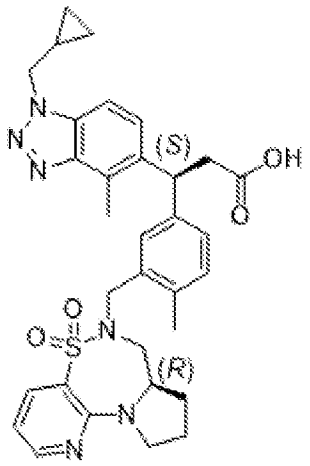
Пример 401: (*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



Смесь изомеров 3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты в виде трифторуксусных солей (пример 400, 140 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IA, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% EtOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (44 мг, 31%) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (дд, J=1,8, 4,8 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,09 (д, J=1,5 Гц, 3H), 6,83-6,79 (м, 1H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 3H), 4,12 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,73 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,22-3,03 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 1H), 1,46-1,34 (м, 2H), 0,63 (тд, J=5,6, 8,1 Гц, 2H), 0,50-0,45 (м, 2H).

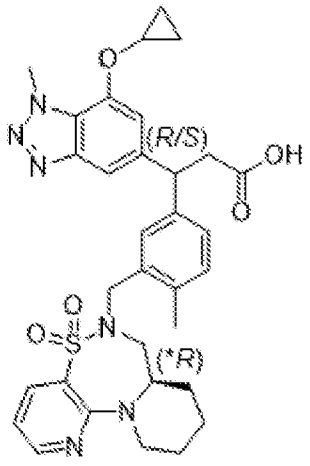
Пример 402: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



Второй элюируемый изомер (41 мг, 29%) после хирального разделения, описанного в примере 401, был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; полученное m/z - 601,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (дд, J=1,8, 4,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=1,5, 7,6 Гц, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88-6,84 (м, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,55 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,43-4,29 (м, 2H), 4,14 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,56 (дт, J=5,8, 10,7 Гц, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,16-3,01 (м, 3H), 2,93-2,80 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,51-1,33 (м, 2H), 0,67-0,47 (м, 4H)

Пример 403: 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота и ее трифторуксусная соль

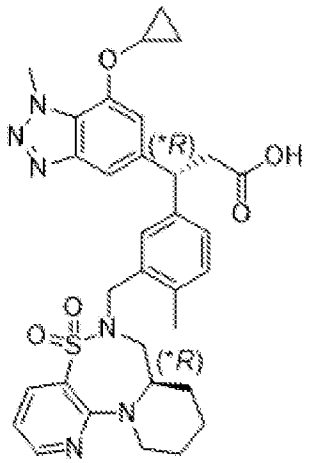


Стадия A: метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Во флакон помещали (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 4, 57,5 мг, 0,227 ммоль) и DMF (0,52 мл). Затем раствор в один прием обрабатывали гидридом натрия (60,8% дисперсия в минеральном масле) (11,1 мг, 0,281 ммоль) при комнатной температуре на воздухе. Реакционную смесь немедленно

герметично закрывали и перемешивали на ледяной бане при положительном давлении аргона в течение 10 минут, а затем по каплям обрабатывали раствором метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропаноата в DMF (0,448 мл, 0,46 М, 0,206 ммоль) в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили 3 мл 1 М NaH_2PO_4 и экстрагировали EtOAc (2 X 3 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла (142 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; полученное m/z - 631,3 $[M+H]^+$.

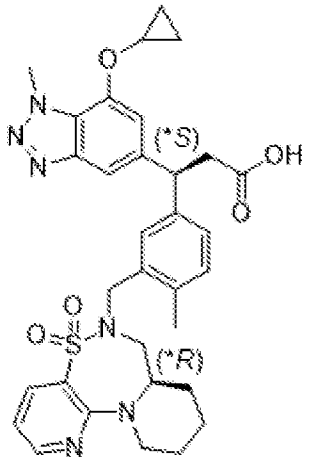
Стадия B: 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты трифторацетат. метил 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (130 мг, 0,206 ммоль) обрабатывали LiOH (1 М в H_2O) (0,62 мл, 0,62 ммоль), MeOH (0,82 мл) и THF (0,82 мл). Полученную в результате смесь перемешивали на воздухе (под крышкой) при 60°C в течение 40 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH ~ 2 с помощью 4,3 экв. TFA (68 мкл), доводя объем до 3 мл с помощью MeOH, и фильтровали через 0,45 мкм шприцевой фильтр с получением 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты. Это соединение очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ C18 (10-90% CH_3CN-H_2O, 0,1% TFA) с получением 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты в виде ее трифторуксусной соли (84 мг, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,43 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,29 (дт, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 6,96 (ддд, J=1,5, 4,9, 7,7 Гц, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 2H), 4,37-4,35 (м, 3H), 4,31-4,19 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,15-2,98 (м, 4H), 2,22 (д, J=4,0 Гц, 3H), 1,68-1,49 (м, 2H), 1,44-1,28 (м, 3H), 1,28-1,11 (м, 1H), 0,92-0,73 (м, 4H).

Пример 404: (*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



Смесь изомеров 3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты трифторацетата (пример 403, 79 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереоизомеров. Первый элюируемый изомер (28 мг, 35%) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (дд, J=1,8, 4,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 3H), 6,87 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,42-4,30 (м, 5H), 4,29-4,18 (м, 1H), 4,06 (тд, J=4,7, 13,3 Гц, 1H), 3,96 (тт, J=3,0, 6,1 Гц, 1H), 3,25-3,05 (м, 4H), 2,96 (ддд, J=3,5, 10,2, 13,5 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,40-1,28 (м, 3H), 1,20-1,07 (м, 1H), 0,93-0,72 (м, 4H).

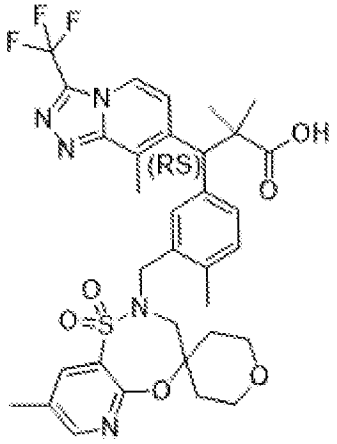
Пример 405: (*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота



Второй элюируемый изомер (31 мг, 39%) после хирального разделения, описанного в примере 404, был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (дд, J=1,8, 4,8 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 3H), 6,87 (дд, J=4,5, 7,6 Гц, 1H), 4,63 (уш. т, J=7,8 Гц, 1H), 4,43-4,27 (м, 5H), 4,27-4,20 (м, 1H),

4,10-3,93 (м, 2H), 3,24 (дд, J=12,4, 13,4 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,66-1,40 (м, 3H), 1,32-1,25 (м, 3H), 0,93-0,73 (м, 4H).

Пример 406: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол. Раствор nBuLi (2,95 мл, 2,5 M в гексанах, 7,38 ммоль) по каплям добавляли при -78°C в ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение 19, 1,78 г, 5,67 ммоль) в THF (80 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли 8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-карбальдегид (промежуточное соединение 28, 1,30 г, 5,67 ммоль) в THF (5 мл). Полученный в результате раствор нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 60,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,21; полученное m/z - 466,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,18 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,13 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,65-2,61 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,01 (д, J=8,5 Гц, 6H).

Стадия B: метил 3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (1,29 г, 8,94 ммоль) и DBU (80,0 мг, 0,525 ммоль) добавляли в (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)метанол (1,60 г, 3,44 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 45 минут. Затем последовательно добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,38 г, 7,90 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имид (96,6 мг, 0,344 ммоль) и

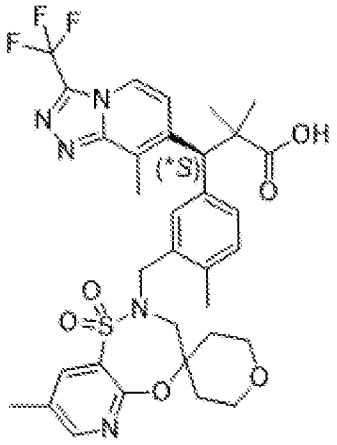
перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем последовательно добавляли другую часть ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилана (1,38 г, 7,90 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имида (96,6 мг, 0,344 ммоль) и перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,26; полученное m/z - 550,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,27-7,14 (м, 2Н), 7,01 (д, J=1,3 Гц, 2Н), 4,79 (с, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 3,55 (с, 3Н), 2,73 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,39 (с, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 0,83 (с, 9Н), 0,00 (д, J=3,6 Гц, 6Н).

Стадия C: метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Метил-3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (550 мг, 1,00 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли $SOCl_2$ (0,31 мл, 4,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,14; полученное m/z - 454,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,20-7,02 (м, 4Н), 4,79 (с, 1Н), 4,62-4,47 (м, 2Н), 3,55 (с, 3Н), 2,79 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 1,43 (с, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Стадия D: 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. DMF (0,5 мл) добавляли в перемешиваемую смесь 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 200 мг, 0,703 ммоль) и KOtBu (118 мг, 1,05 ммоль). Через 10 минут добавляли раствор метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (319 мг, 0,703 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали при пониженном давлении. В остаток в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (3 М, 1 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 М водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали

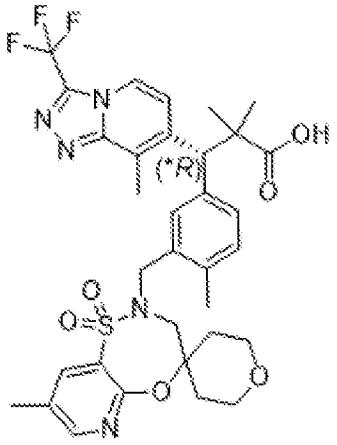
посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,17-8,20 (м, 2Н), 7,93 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 4,83 (с, 1Н), 4,50-4,22 (м, 2Н), 3,77-3,64 (м, 2Н), 3,33-3,24 (м, 2Н), 3,20-3,02 (м, 2Н), 2,55 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 1,44-1,33 (м, 2Н), 1,26 (с, 3Н), 1,16 (с, 3Н), 1,12-1,02 (м, 2Н).

Пример 407: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 406, 150 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: OZ-H, 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (68 мг) был обозначен 9*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$.

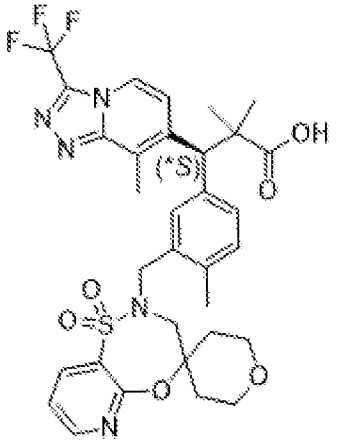
Пример 408: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (53 мг) после хирального разделения, описанного

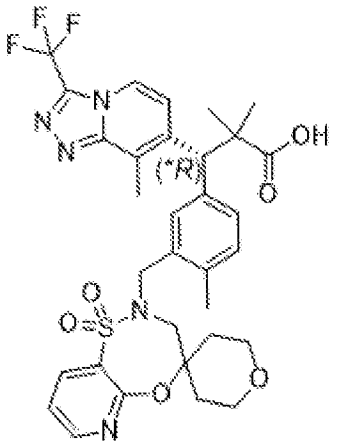
в примере 407, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; полученное m/z - 688,3 $[M+H]^+$.

Пример 409: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



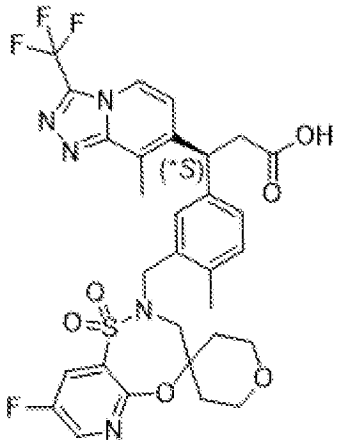
3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту (111 мг, выход 23,4%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 406, при этом использовали 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 36) вместо 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; полученное m/z - 674,3 $[M+H]^+$. Смесь изомеров 3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (106 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IC, 2×25 см, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (44 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; полученное m/z - 674,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 3H), 7,17-7,01 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,59-4,37 (м, 2H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,74-3,31 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,66-1,45 (м, 4H), 1,40 -1,10 (м, 6H).

Пример 410: (*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (42 мг) после хирального разделения, описанного в примере 409, был обозначен (*R): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; полученное m/z - 674,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,37-7,15 (м, 3H), 7,04 (уш. с, 2H), 4,95-4,78 (м, 1H), 4,62-4,34 (м, 2H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,69-3,40 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,21 (с, 3H)

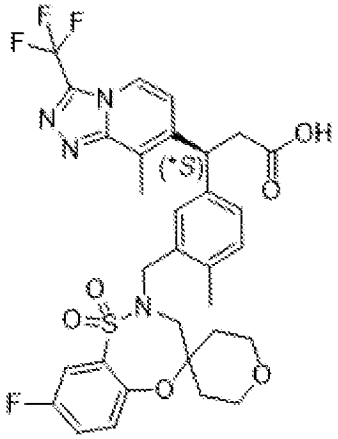
Пример 414: (*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26, 146 мг, 0,347 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. iPr_2NEt (0,5 мл) добавляли в смесь 8'-фтор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 166, 100 мг, 0,347 ммоль), этил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (152 мг, 0,347 ммоль) в CH_3CN. Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. В остаток в THF (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали

несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 15%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_4N_5O_6S$, 663,18; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=6,7, 3,1 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,98-4,85 (м, 1H), 4,52-4,30 (м, 2H), 3,77-3,57 (м, 2H), 3,36-3,26 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 2H), 3,00-2,77 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,23-1,01 (м, 2H).

Пример 415: (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: Этил (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.

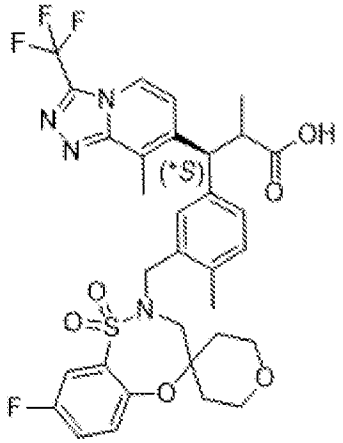
Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26, 519 мг, 1,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. iPr_2NEt (0,5 мл) добавляли в смесь 8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 164, 352 мг, 1,23 ммоль) и этил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (540 мг, 1,23 ммоль) в CH_3CN (3 мл). Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 94,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_4N_4O_6S$, 690,21; полученное m/z - 690,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

NaOH (1 M, 2 мл) добавляли в этил (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-

тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (100 мг) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}F_4N_4O_6S$, 662,18; полученное m/z - 662,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 3H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,51-4,25 (м, 2H), 3,55-3,37 (м, 2H), 3,23-3,04 (м, 4H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,17-1,02 (м, 2H).

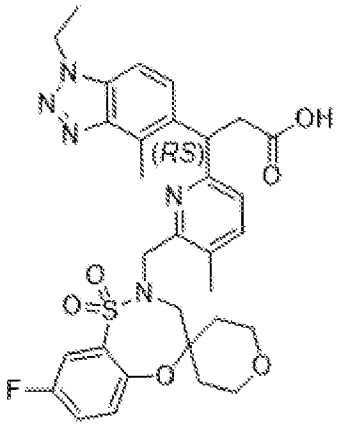
Пример 416: (3S*)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



LDA (0,796 мл, 1,0 M в THF, 0,796 ммоль) по каплям добавляли при -78°C в этил (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 415, стадия A; 250 мг, 0,362 ммоль) в THF (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Добавляли метилйодид (0,0563 мл, 0,905 ммоль) в THF (1 мл). Полученный в результате раствор нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (5 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. В остаток в THF (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали.

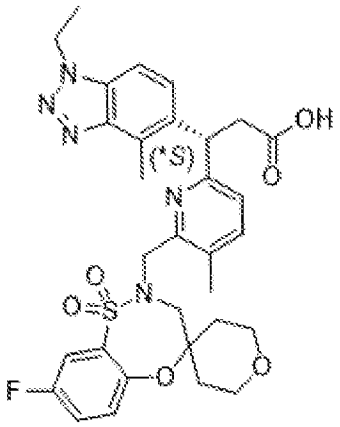
Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% этанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 21%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{32}F_4N_4O_6S$, 676,20; полученное m/z - 677,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 4H), 7,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,55-4,31 (м, 3H), 3,51-3,27 (м, 3H), 3,17-2,99 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,44-1,28 (м, 2H), 1,10-0,92 (м, 5H).

Пример 417: 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.



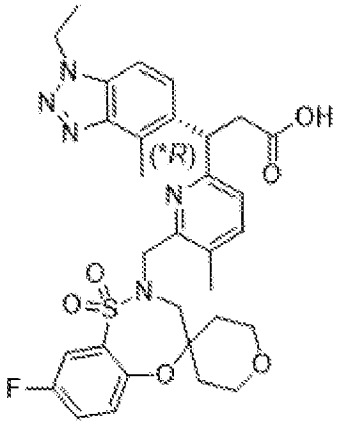
Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в этил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 115, 382 мг, 1,50 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. iPr_2NEt (0,5 мл) добавляли в смесь остатка и 8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 164, 431 мг, 1,50 ммоль) в CH_3CN (3 мл). Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. В остаток в THF (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 4,3%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; полученное m/z - 624,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,35 (дд, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 5,20-5,10 (м, 1H), 4,72-4,50 (м, 4H), 3,74-3,57 (м, 2H), 3,56-3,37 (м, 4H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,61-1,52 (м, 3H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 2H).

Пример 418: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.



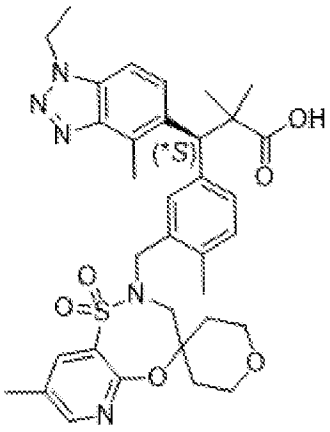
Смесь 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты (44 мг, пример 417) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (19 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; полученное m/z - 624,3 $[M+H]^+$.

Пример 419: (*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота.



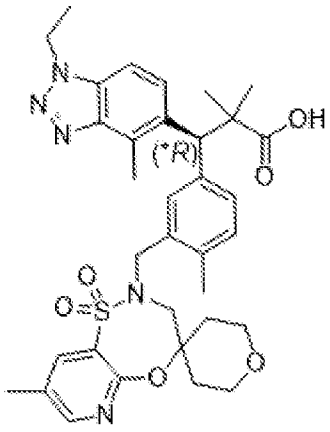
Второй элюируемый энантиомер (21 мг) после хирального разделения, описанного в примере 418, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; полученное m/z - 624,3 $[M+H]^+$.

Пример 420: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



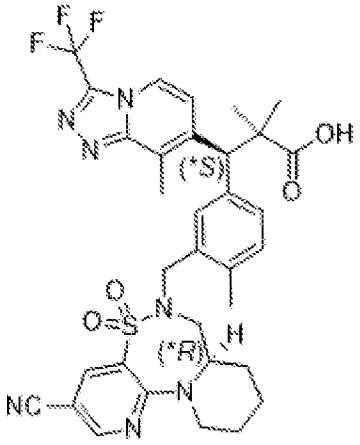
3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота (23 мг, выход 10%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 14, при этом использовали 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 37) на стадии C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; полученное m/z - 648,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,52-1,45 (м, 3H), 1,36-1,22 (м, 5H), 1,12-1,08 (с, 3H), 1,02-0,93 (м, 1H), 0,85-0,75 (м, 1H). Смесь изомеров 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (23 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 60% CO2, 40% iPrOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (5 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; полученное m/z - 648,3 $[M+H]^+$.

Пример 421: (*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (5 мг) после хирального разделения, описанного в примере 420, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; полученное m/z - 648,3 $[M+H]^+$.

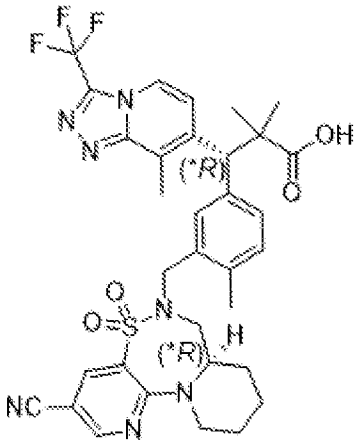
Пример 422: (*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 48, 218 мг, 0,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата. Смесь (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 10, 142 мг, 0,500 ммоль), метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (229 мг, 0,500 ммоль) и iPr_2NEt (0,5 мл) перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток повторно растворяли в пиридине (2 мл). Добавляли йодид лития (30 мг, 0,224 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали. Добавляли воду (20 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20% метанол/CH_2Cl_2) с получением 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (94 мг, 27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. Смесь изомеров 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (94 мг)

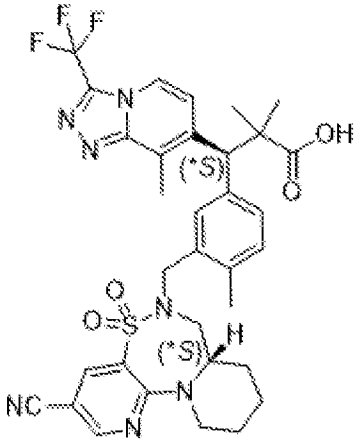
разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IG, 2×25 см, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (41 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,57-4,39 (м, 2H), 4,33-4,13 (м, 2H), 3,34 (с, 1H), 3,30-3,10 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,75-1,53 (м, 3H), 1,47-1,29 (м, 9H).

Пример 423: (*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (35 мг) после хирального разделения, описанного в примере 422, был обозначен (*R): МС (ИЭР): для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,43 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 2H), 3,34 (с, 1H), 3,32-3,18 (м, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,79-1,61 (м, 2H), 1,59-1,21 (м, 10H).

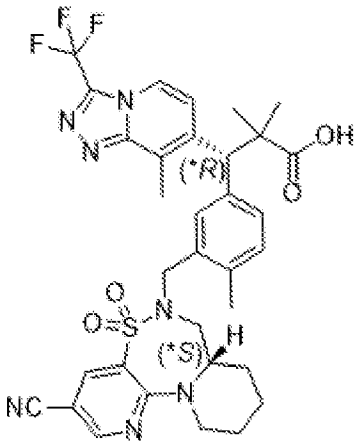
Пример 424: (*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

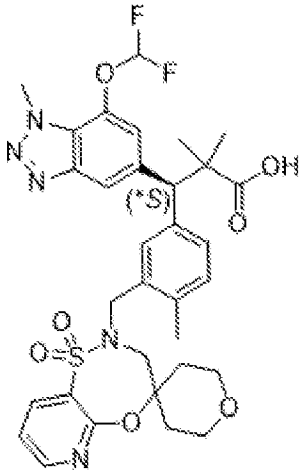
ил)пропаноат (промежуточное соединение 48, 218 мг, 0,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата. Смесь (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 11, 142 мг, 0,500 ммоль), метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (229 мг, 0,500 ммоль) и iPr_2NEt (0,5 мл) в CH_3CN (3 мл) нагревали при 150°C в течение 16 часов, после чего смесь концентрировали. Остаток повторно растворяли в пиридине (2 мл) и добавляли йодид лития (30 мг, 0,224 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали. Добавляли воду (20 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20% метанол/CH_2Cl_2) с получением 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (100 мг, 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. Смесь 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (100 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: AD-H, 2×25 см, подвижная фаза: 15-24% изопропанол (0,1% диэтиламин)/CO_2) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (55 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,49 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,14 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,50-3,18 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,86-1,62 (м, 3H), 1,58-1,46 (м, 3H), 1,43-1,30 (м, 6H).

Пример 425: (*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (35 мг) после хирального разделения, описанного в примере 424, был обозначен (*R): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; полученное m/z - 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,52 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,40-4,26 (м, 1H), 4,09 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,38-3,12 (м, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,83-1,58 (м, 3H), 1,56-1,32 (м, 9H), 3,50-3,18 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,86-1,62 (м, 3H), 1,58-1,46 (м, 3H), 1,43-1,30 (м, 6H).

Пример 426: (S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Стадия A: (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. Раствор nBuLi (0,700 мл, 2,5 M в гексанах, 1,75 ммоль) по каплям добавляли при -78°C в ((5-бром-2-метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение 19, 312 мг, 0,99 ммоль) в THF (40 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 часа. По каплям добавляли 7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (промежуточное соединение 164, 227 мг, 0,99 ммоль) в THF (5 мл) и нагревали полученный в результате раствор до комнатной температуры в течение 4 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали водный

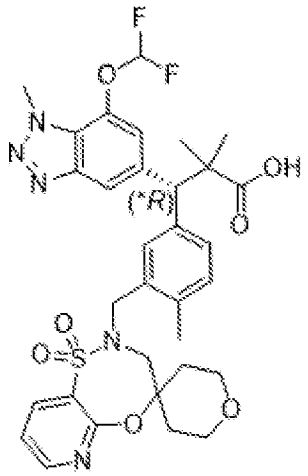
слой EtOAc (30 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (329 мг, 71,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3Si$, 463,6; полученное m/z - 464,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил (S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (266 мг, 1,85 ммоль) и DBU (5 мкл, 0,0330 ммоль) добавляли в (3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилфенил)(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол (329 мг, 0,710 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 45 минут. Затем последовательно добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (294 мг, 1,68 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имид (21,0 мг, 0,070 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл), добавляли $SOCl_2$ (0,257 мл, 3,54 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3$, 451,9; полученное m/z - 452,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(7-(дифторметокси)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. Смесь 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 89 мг, 0,33 ммоль), метил (S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (148 мг, 0,33 ммоль) и iPr_2NEt (0,5 мл) перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. В остаток в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (3 M, 1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 8 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с образованием 3-(7-(дифторметокси)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (46 мг, 21%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; полученное m/z - 672,2 $[M+H]^+$. Смесь 3-(7-(дифторметокси)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

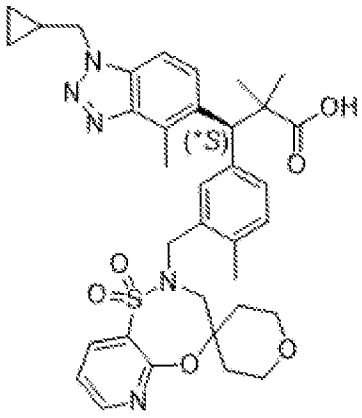
ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (46 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IG, 2×25 см, подвижная фаза: 20% метанол (0,1% NPA)/CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (12 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; полученное m/z - 672,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61-8,40 (м, 1H), 8,26-8,12 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,23-6,91 (м, 5H), 6,49-6,85 (м, 1H), 4,66-4,30 (м, 6H), 4,01-3,88 (м, 2H), 3,55-3,39 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,61-0,74 (м, 10H).

Пример 427: (R*)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (12 мг) после хирального разделения, описанного в примере 426, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; полученное m/z - 672,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61-8,40 (м, 1H), 8,25-8,08 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,25-7,01 (м, 5H), 6,49-6,85 (м, 1H), 4,62-4,35 (м, 6H), 3,98-3,84 (м, 2H), 3,58-3,33 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,60-0,74 (м, 10H).

Пример 428: (S*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Стадия A: (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол. Раствор n-BuLi (4,8 мл, 2,5 М в гексанах, 12 ммоль) по каплям добавляли при -78°C в ((5-бром-2-

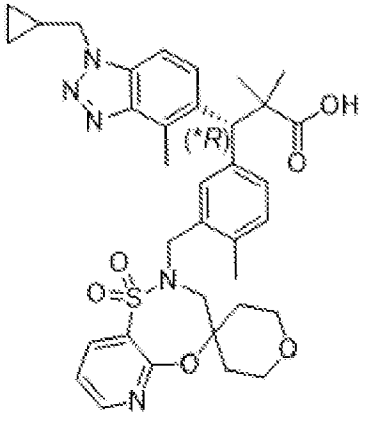
метилбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение 19, 2,93 г, 9,29 ммоль) в THF (120 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 часа. По каплям добавляли 1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегид (промежуточное соединение 119, 2,00 г, 9,29 ммоль) в THF (10 мл) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 4 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл x 2). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,60 г, 61,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{36}N_4O_2Si$, 452,26; полученное m/z - 453,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,35-6,17 (м, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,53-4,39 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,46-1,32 (м, 1H), 0,81 (с, 9H), 0,69-0,58 (м, 2H), 0,53-0,43 (м, 2H), 0,00 (с, 6H).

Стадия B: метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. 2,2,2-трихлорацетонитрил (1,08 г, 7,48 ммоль) и DBU (20,3 мкл, 0,136 ммоль) добавляли в (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-3-ил)(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол (1,08 г, 2,87 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 45 минут. Затем последовательно добавляли ((1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-ил)окси)триметилсилан (1,19 г, 6,83 ммоль) и бис(трифторметансульфонил)имид (87,0 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (20 мл), добавляли $SOCl_2$ (1,04 мл, 14,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (394 мг, 31,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}ClN_4O_2$, 440,2; полученное m/z - 441,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4,7-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. Смесь 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 92 мг, 0,34 ммоль), метил 3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (394 мг, 0,894 ммоль) и iPr_2NEt (0,5 мл) перемешивали и нагревали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. В остаток в THF (1 мл)

и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (3 M, 1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 8 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением 3-(1-(циклопропилметил)-4,7-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (40 мг, 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; полученное m/z - 672,2 $[M+H]^+$. Смесь 3-(7-(дифторметокси)-1,4-диметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (40 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: AD-H, 2×25 см, подвижная фаза: 30% метанол (0,2% NPA)/CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (12 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,27; полученное m/z - 661,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,63-4,40 (м, 3H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,54-3,33 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,54-1,22 (м, 13H), 0,67-0,58 (м, 2H), 0,55-0,46 (м, 2H).

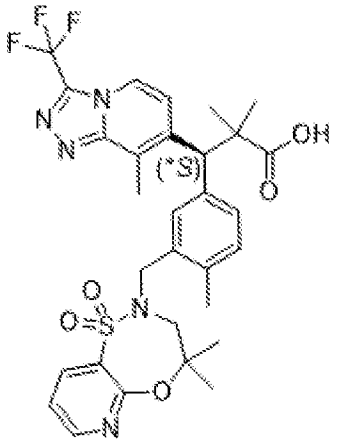
Пример 429: (R*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (13 мг) после хирального разделения, описанного в примере 428, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,27; полученное m/z - 661,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 5,07-4,94 (м, 1H), 4,59-4,42 (м, 3H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,55-3,33 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,54-1,25 (м, 13H), 0,68-0,56 (м, 2H), 0,55-0,44 (м, 2H).

Пример 430: (*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-

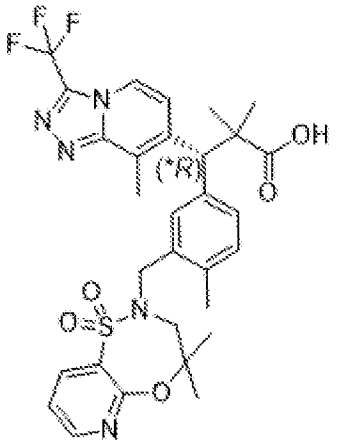
b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в метил 3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 48, 218 мг, 0,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата. Смесь 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксида (промежуточное соединение 82, 784 мг, 0,34 ммоль), метил 3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (226 мг, 0,500 ммоль) и iPr_2NEt (0,5 мл) в CH_3CN (3 мл) перемешивали и нагревали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. В остаток в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (3 M, 1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 8 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением 3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (380 мг) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; полученное m/z - 632,2 $[M+H]^+$. Смесь (3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (380 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (61 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; полученное m/z - 632,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52-8,38 (м, 1H), 8,20-8,10 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,41-7,19 (м, 3H), 7,07-6,94 (м, 2H), 6,46-6,26 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,57-4,29 (м, 2H), 3,66-3,46 (м, 2H), 2,70 (с,

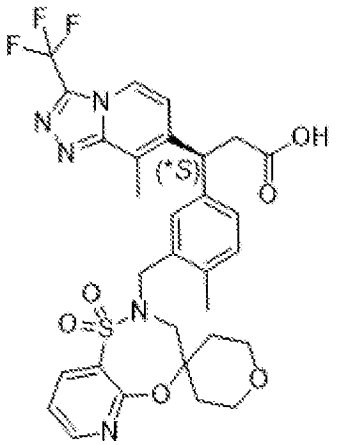
3H), 2,17 (с, 3H), 1,33-1,16 (м, 12H).

Пример 431: (*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (56 мг) после хирального разделения, описанного в примере 430, был обозначен (*R): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; полученное m/z - 632,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,33 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 3H), 7,07-6,94 (м, 2H), 6,78-6,57 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,56-4,29 (м, 2H), 3,66-3,46 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,41-1,15 (м, 12H).

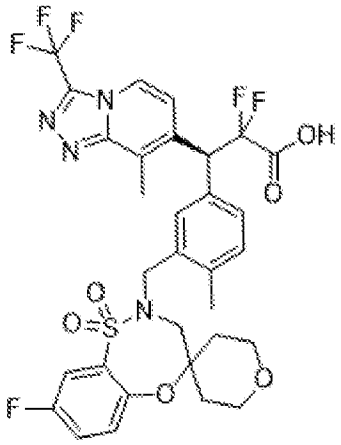
Пример 432: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Тионилхлорид (50 мг, 0,42 ммоль) добавляли в этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26, 120 мг, 0,285 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. iPr_2NEt (0,5 мл) добавляли в смесь 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 95 мг, 0,35 ммоль) и этил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата в CH_3CN (3 мл). Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь

концентрировали при пониженном давлении. В остаток в THF (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 2 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 24 часов. Добавляли воду (5 мл) и доводили pH смеси до ~ 3-4 добавлением 1 M водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 39%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,19; полученное m/z - 645,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,27-8,15 (м, 1H), 7,46-7,29 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,11(д, J=2,2 Гц, 1H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,60-4,39 (м, 2H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,06-2,88 (м, 2H), 2,85-2,75 (с, 3H), 2,31-2,21 (с, 3H), 1,57-1,44 (м, 2H), 1,33-1,15 (м, 2H).

Пример 433: (*S)-2,2-дифтор-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

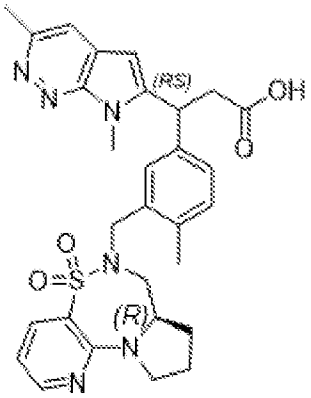


Стадия A: Этил (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат.

Тионилхлорид (200 мг, 1,69 ммоль) добавляли в этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 26, 519 мг, 1,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. iPr_2NEt (0,5 мл) добавляли в смесь 8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 165, 352 мг, 1,23 ммоль) и этил (*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (540 мг, 1,23 ммоль) в CH_3CN (3 мл). Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 94,1%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{34}F_4N_4O_6S$, 690,21; полученное m/z - 690,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-дифтор-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь этил (*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (300 мг, 0,434 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до -78 °C. затем добавляли LDA (1,17 мл, 1,17 ммоль, 1 M в гексане/THF). Затем реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут с последующим добавлением N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (301 мг, 0,956 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при -78 °C, снимали с бани с ацетоном/сухим льдом и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (10% метанол/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{28}F_6N_4O_6S$, 698,64; полученное m/z - 699,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,46-7,15 (м, 6H), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,37-5,21 (м, 1H), 4,49-4,34 (м, 2H), 3,60-3,44 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,53-1,35 (м, 2H), 1,25-1,04 (м, 2H).

Пример 434: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Стадия A: этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат. В раствор этил (E)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)акрилата (промежуточное соединение 174, 2,00 г, 8,15 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (56 мл) и воды (деионизированной, 27 мл) последовательно добавляли (3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)бороновую кислоту (2,05 г, 12,3 ммоль), Et_3N (1,72 мл, 12,3 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (207 мг, 12,3 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и снова наполняли Ar. Смесь нагревали на масляной

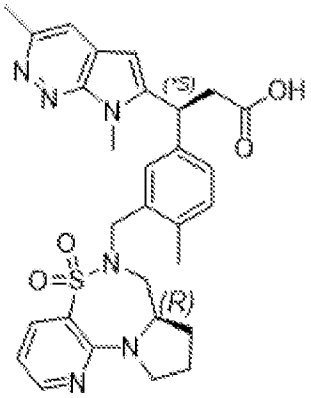
бане при 95°C в течение 50 минут. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой (по 25 мл каждого). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, 90%) в виде светло-рыжей пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,2; полученное m/z - 368,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (с, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,7, 2,1 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,74-4,60 (м, 3H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,65 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,15 (дд, J=16,0, 8,9 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=16,0, 6,7 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Раствор этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (450 мг, 1,23 ммоль), (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 4, 293 мг, 1,23 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (423 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 90%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,3; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (м, 1H), 8,06 (дт, J=7,7, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,17-7,01 (м, 3H), 6,86-6,78 (м, 1H), 6,36 (дд, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,72 (тд, J=7,8, 2,4 Гц, 1H), 4,49-4,31 (м, 2H), 4,22-4,01 (м, 3H), 3,80-3,42 (м, 4H), 3,29-3,10 (м, 2H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,77 (д, J=3,0 Гц, 4H), 2,28 (д, J=17,6 Гц, 3H), 2,03-1,73 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 2H), 1,31-1,13 (м, 3H).

Стадия C: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (650 мг, 1,10 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (10,0 мл, 10,0 ммоль), THF (10 мл) и этанол (0,65 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли

этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (598 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,31 (с, 2H), 8,28 (дт, J=4,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,87-4,77 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,37 (дд, J=14,7, 3,5 Гц, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,73 (д, J=6,7 Гц, 3H), 3,68-3,53 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 4H), 2,24 (д, J=12,9 Гц, 3H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H).

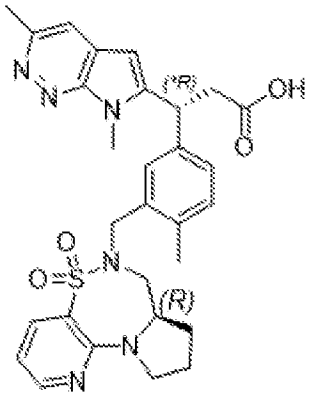
Пример 435: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 434, 598 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, изократическая подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH(0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (276 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,31 (с, 2H), 8,28 (дт, J=4,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,82 (тд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,37 (дд, J=14,7, 3,5 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=19,4, 14,8 Гц, 1H), 3,73 (д, J=6,7 Гц, 3H), 3,66-3,47 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 4H), 2,24 (д, J=12,9 Гц, 3H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H).

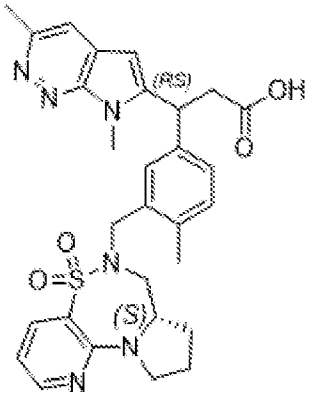
Пример 436: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (300 мг) после хирального разделения, описанного в примере 435, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,31 (с, 2H), 8,28 (дт, J=4,4, 2,0 Гц, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,82 (тд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,37 (дд, J=14,7, 3,5 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=19,4, 14,8 Гц, 1H), 3,73 (д, J=6,7 Гц, 3H), 3,69-3,59 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 4H), 2,24 (д, J=12,9 Гц, 3H), 1,97-1,77 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H).

Пример 437: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

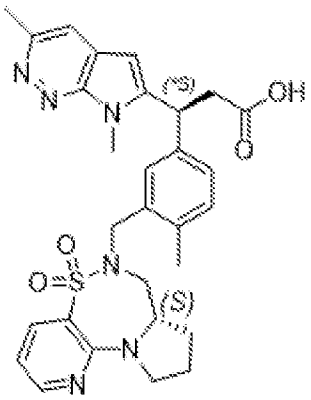


Стадия A: этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Раствор этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 434, стадия A, 450 мг, 1,23 ммоль), (S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 75, 293 мг, 1,23 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (423 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые

объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 90%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,3; полученное m/z - 589,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,20 (м, 1Н), 8,06 (дт, J=7,7, 2,1 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,17-7,01 (м, 3Н), 6,88-6,82 (м, 1Н), 6,36 (дд, J=6,8, 0,8 Гц, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 4,72 (тд, J=7,8, 2,4 Гц, 1Н), 4,45-4,35 (м, 2Н), 4,22-4,01 (м, 3Н), 3,80-3,42 (м, 4Н), 3,29-3,10 (м, 2Н), 2,99-2,89 (м, 1Н), 2,77 (д, J=3,0 Гц, 4Н), 2,28 (д, J=17,6 Гц, 3Н), 2,03-1,73 (м, 2Н), 1,50-1,32 (м, 2Н), 1,31-1,13 (м, 3Н).

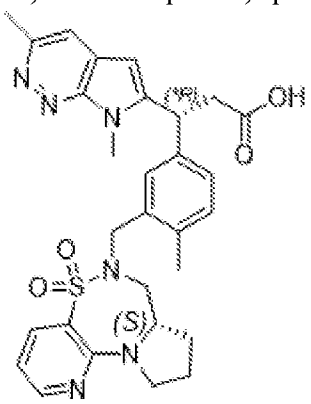
Стадия В: 3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (650 мг, 1,10 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (10,0 мл, 10,0 ммоль), THF (10 мл) и этанол (0,65 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дт, J=4,8, 1,8 Гц, 1Н), 8,04 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,17-6,97 (м, 3Н), 6,79 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1Н), 6,53 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,78 (дт, J=8,3, 5,4 Гц, 1Н), 4,52 (д, J=11,5 Гц, 1Н), 4,37 (дд, J=14,5, 12,3 Гц, 1Н), 4,19-4,03 (м, 1Н), 3,74-3,44 (м, 6Н), 3,30-3,17 (м, 2Н), 3,01 (дд, J=16,2, 6,1 Гц, 1Н), 2,90-2,72 (м, 1Н), 2,68 (д, J=4,0 Гц, 3Н), 2,25 (д, J=13,8 Гц, 3Н), 1,98-1,90 (м, 2Н), 1,84-1,62 (м, 1Н), 1,57-1,34 (м, 1Н).

Пример 438: (*S)-3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7Н)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



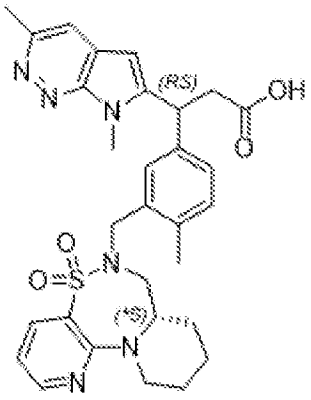
Смесь изомеров 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 437, 600 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH(0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (276 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,12 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,08-6,96 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,70 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,34 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,74-3,61 (м, 5H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,17 (дд, J=13,4, 3,5 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=16,0, 8,8 Гц, 2H), 2,88-2,72 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,96-1,72 (м, 3H), 1,44-1,39 (м, 1H).

Пример 439: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (293 мг) после хирального разделения, описанного в примере 438, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; полученное m/z - 561,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 6,80 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,67 (с, 3H), 6,39 (с, 1H), 4,70 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,56 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,75-3,65 (м, 4H), 3,56 (тд, J=10,7, 5,7 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=11,5, 6,1 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,63 (п, J=6,0 Гц, 1H).

Пример 440: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

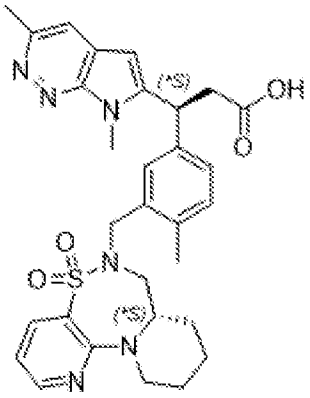


Стадия A: этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Раствор этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 434, стадия A, 400 мг, 1,09 ммоль), (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 2, 260 мг, 1,03 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (428 мг, 1,63 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,2; полученное m/z - 603,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,20 (м, 1H), 8,09-8,00 (м, 1H), 7,44 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,23-6,99 (м, 3H), 6,80 (тд, J=7,4, 4,6 Гц, 1H), 6,40 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,75 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,26-4,00 (м, 5H), 3,76 (д, J=2,8 Гц, 3H), 3,30-2,91 (м, 5H), 2,76 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,31-2,21 (м, 3H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,45-1,30 (м, 2H), 1,20-1,15 (м, 3H).

Стадия B: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (650 мг, 1,08 ммоль), 1 M водного раствора NaOH (10,0 мл, 10,0 ммоль), THF (10 мл) и этанола (0,65 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl

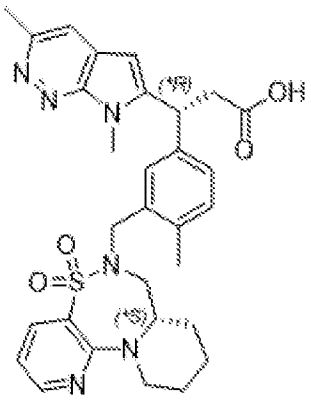
добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (612 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 3H), 8,28 (тд, J=4,4, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,18-6,99 (м, 3H), 6,89-6,80 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,55-4,36 (м, 2H), 4,28-4,10 (м, 2H), 3,74 (д, J=3,4 Гц, 3H), 3,36-2,99 (м, 5H), 2,81 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,23 (д, J=11,5 Гц, 3H), 1,81-1,58 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 2H).

Пример 441: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



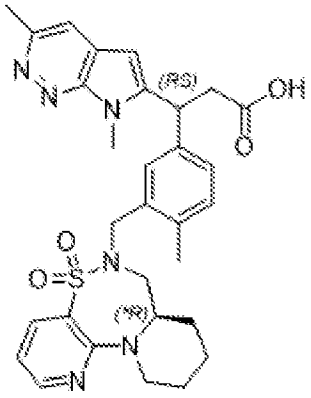
Смесь 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 440, 612 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, изократическая подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH(0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (291 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,81 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,69 (дд, J=8,9, 6,2 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=15,5, 8,1 Гц, 2H), 4,20 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,14 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,12 (дд, J=13,5, 11,8 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=13,5, 3,9 Гц, 1H), 3,03-2,89 (м, 2H), 2,75 (дд, J=15,7, 6,2 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,65 (дт, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 1,58-1,42 (м, 2H), 1,34-1,26 (м, 1H).

Пример 442: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (299 мг) после хирального разделения, описанного в примере 441, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,7; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1Н), 8,00 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,07 (д, J=3,8 Гц, 3Н), 6,94 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 6,80 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 5,31 (с, 1Н), 4,71 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 4,48 (дд, J=19,8, 13,2 Гц, 2Н), 4,17 (дт, J=13,2, 4,8 Гц, 1Н), 4,01 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 3,19 (дд, J=13,5, 3,7 Гц, 1Н), 3,10-2,92 (м, 4Н), 2,78-2,71 (м, 1Н), 2,72 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 1,65-1,53 (м, 2Н), 1,32-1,17 (м, 1Н).

Пример 443: 3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

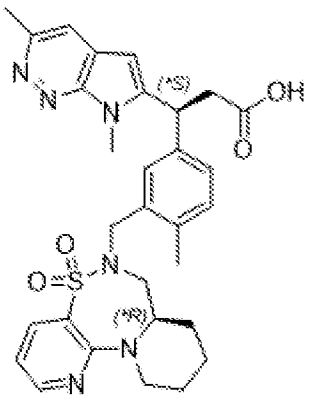


Стадия А: этил 3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Раствор этил 3-(3,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 434, стадия А, 400 мг, 1,09 ммоль), (*R)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное соединение 3, 260 мг, 1,03 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (428 мг, 1,63 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором.

Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 91%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,3; полученное m/z - 603,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,20 (м, 1H), 8,08-7,97 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 1H), 7,59-7,38 (м, 1H), 7,20-7,01 (м, 3H), 6,80 (дт, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,39 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,56-4,36 (м, 2H), 4,26-4,00 (м, 4H), 3,76 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,29-2,91 (м, 5H), 2,76 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,33-2,22 (м, 3H), 1,80-1,12 (м, 8H).

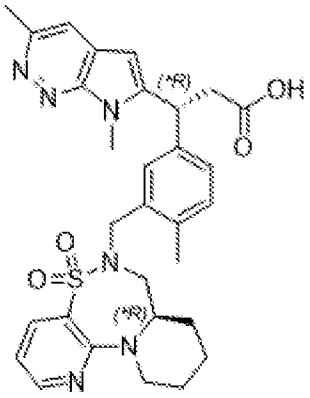
Стадия B: 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь этил 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноата (600 мг, 1,08 ммоль), 1 М водного раствора NaOH (9,2 мл, 9,2 ммоль), THF (9,2 мл) и этанола (0,58 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,55 (с, 2H), 8,29-8,00 (м, 1H), 8,01 (дт, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,18-7,00 (м, 3H), 6,86 -6,79 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,80 (дт, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 4,53-4,35 (м, 2H), 4,24-4,03 (м, 2H), 3,72 (д, J=4,4 Гц, 3H), 3,30-2,96 (м, 4H), 2,68 (д, J=7,4 Гц, 3H), 2,24 (д, J=17,4 Гц, 3H), 1,77-1,43 (м, 2H), 1,41 (с, 1H), 1,38 (с, 2H).

Пример 444: (*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



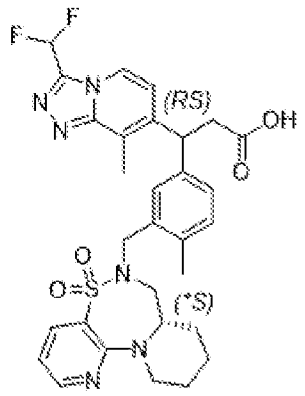
Смесь 3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 443, 516 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, изократическая подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH(0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (269 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,79 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,70 (дд, J=8,6, 6,4 Гц, 1H), 4,53-4,41 (м, 2H), 4,16 (дт, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 4,00 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,17 (дд, J=13,5, 3,8 Гц, 1H), 3,04 (т, J=12,9 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,63-1,52 (м, 1H), 1,42-1,30 (м, 1H), 1,35 (с, 1H), 1,33-1,23 (м, 1H).

Пример 445: (*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (266 мг) после хирального разделения, описанного в примере 444, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z - 575,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,07 (д, J=3,8 Гц, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,80 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,71 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 4,17 (дт, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,01 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,19 (дд, J=13,5, 3,7 Гц, 1H), 3,10-2,92 (м, 4H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,63-1,57 (м, 2H), 1,32-1,17 (м, 1H).

Пример 446: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

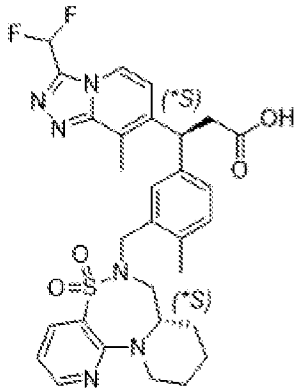


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,32 мл, 1,63 ммоль) добавляли в этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (пример 28, стадия C, 400 мг, 0,99 ммоль), (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид (промежуточное соединение 2, 357 мг, 1,41 ммоль) и трифенилфосфин (386 мг, 1,47 ммоль) в THF (11 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, 638,3 полученное m/z - 639,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,24-7,06 (м, 3H), 6,91-6,78 (м, 2H), 4,95 (дт, J=8,9, 6,4 Гц, 1H), 4,61-4,40 (м, 2H), 4,32-4,03 (м, 5H), 3,33-2,96 (м, 5H), 2,83 (д, J=9,5 Гц, 3H), 2,27 (д, J=10,1 Гц, 3H), 2,04 (с, 2H), 1,83-1,33 (м, 4H), 1,34-1,11 (м, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (630 мг, 0,99 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (9,0 мл, 9,0 ммоль), THF (9,0 мл) и этанол (0,06 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали

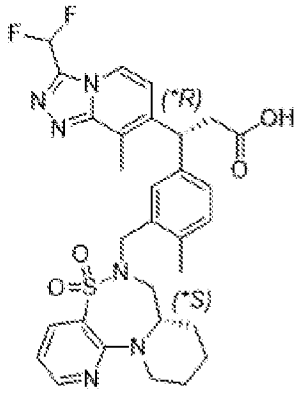
водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (595 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2 полученное m/z - 611,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (с, 1H), 8,29 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,25-7,09 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,89 (дд, J=10,6, 7,3 Гц, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,56-4,38 (м, 2H), 4,28-4,07 (м, 4H), 3,32-3,20 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 3H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,77 (д, J=8,3 Гц, 3H), 2,25 (д, J=9,5 Гц, 3H), 2,04 (с, 1H), 1,72-1,52 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 1H).

Пример 447: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



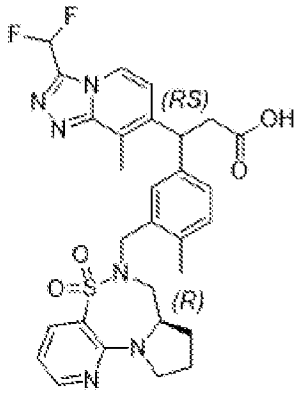
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 446, 595 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 62% CO_2, 38% MeOH(0,3% $iPrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (297 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; полученное m/z - 611,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (с, 1H), 8,29 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,24-7,05 (м, 4H), 6,89 (дд, J=10,8, 7,2 Гц, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 4,95 (к, J=8,0 Гц, 1H), 4,57-4,38 (м, 2H), 4,28-4,07 (м, 3H), 3,31-3,18 (м, 1H), 3,17 (дд, J=10,9, 6,7 Гц, 3H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,77 (д, J=9,2 Гц, 3H), 2,25 (д, J=9,7 Гц, 3H), 2,06 (д, J=11,5 Гц, 1H), 1,65 (с, 1H), 1,72-1,58 (м, 1H), 1,53 (с, 1H), 1,44-1,32 (м, 1H).

Пример 448: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (298 мг) после хирального разделения, описанного в примере 446, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; полученное m/z - 611,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,84-6,70 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 5,17-5,12 (м, 5H), 4,84 (с, 1H), 4,48-4,34 (м, 2H), 4,17 (дт, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,04 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,22-3,10 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,60 (дд, J=11,0, 5,9 Гц, 1H), 1,59-1,43 (м, 1H), 1,35-1,28 (м, 2H).

Пример 449: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

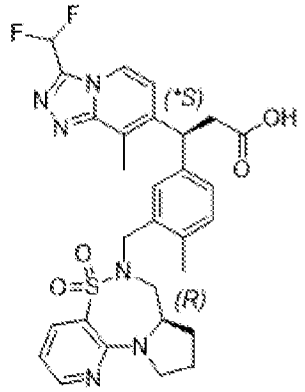


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,45 мл, 2,28 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 550 мг, 1,36 ммоль), (R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 4, 457 мг, 1,91 ммоль) и трифенилфосфина (529 мг, 2,02 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,3; полученное m/z - 625,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (дт, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,20-8,12 (м, 1H), 8,08 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,18-7,05 (м, 3H), 6,89-6,77 (м, 2H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,42 (дд, J=14,6, 6,2 Гц, 1H), 4,25-4,00 (м, 3H), 3,75-3,58 (м, 2H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,13 (дд, J=15,8, 6,9 Гц, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,93-2,78 (м, 4H), 2,28 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,11-1,63 (м, 4H), 1,58-1,43 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 3H).

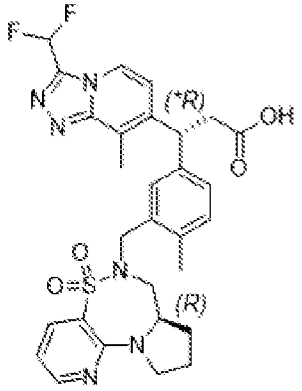
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (820 мг, 1,31 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (12,0 мл, 12,0 ммоль) и THF (12,0 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (778 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (дт, J=4,8, 1,8 Гц, 2H), 8,14 (т, J=6,5 Гц, 1H), 8,07 (дт, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,04 (м, 4H), 6,88 (дд, J=14,0, 7,3 Гц, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 4,94 (дт, J=9,1, 6,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,41 (дд, J=14,6, 6,2 Гц, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,86 (тд, J=12,3, 3,2 Гц, 1H), 2,76 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,26 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,07-1,93 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 1H), 1,79-1,60 (м, 1H), 1,55-1,40 (м, 1H).

Пример 450: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



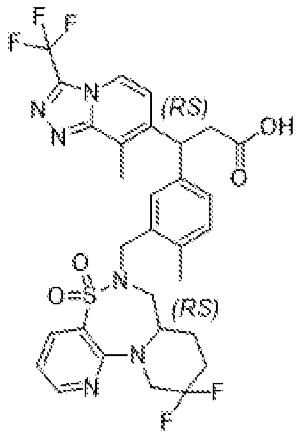
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 449, 778 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (374 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17-7,05 (м, 4H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,95 (дд, J=8,9, 6,7 Гц, 1H), 4,60 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,41 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,70 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=10,5, 4,7 Гц, 2H), 3,29 (дд, J=13,3, 3,7 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=16,0, 6,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=16,0, 9,0 Гц, 1H), 2,85 (т, J=12,6 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,49-1,38 (м, 1H).

Пример 451: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (389 мг) после хирального разделения, описанного в примере 450, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; полученное m/z - 597,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,91 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,40 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,75-3,56 (м, 2H), 3,46 (с, 1H), 3,36 (дд, J=13,3, 3,7 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=16,0, 6,6 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=16,0, 9,0 Гц, 1H), 2,87 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,74 (квт, J=11,9, 7,0 Гц, 1H), 1,50 (дд, J=13,5, 5,9 Гц, 1H).

Пример 452: 3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: *трет*-бутил-2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)-5,5-дифторпиперидин-1-карбоксилат. Карбонат калия (145 мг, 1,05 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-2-(аминометил)-5,5-дифторпиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,99 ммоль) в THF (3,37 мл) и H_2O (0,67 мл). Затем добавляли 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (212 мг, 0,99 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6,5 часа. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{22}ClF_2N_3O_4S$, 425,1; полученное m/z - 426,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,39 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 3,34-3,25 (м, 1H), 3,05 (дт, J=13,4, 5,7 Гц, 2H), 2,10-1,80 (м, 4H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

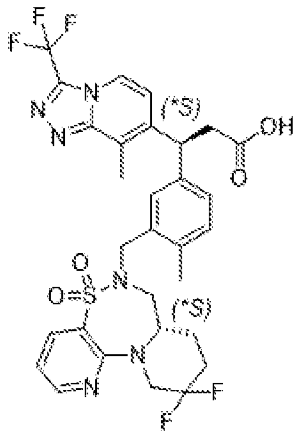
Стадия B: 10,10-дифтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксид. Раствор 20% TFA в DCM (3,27 мл, 42,8 моль) добавляли в *трет*-бутил 2-(((2-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)метил)-5,5-дифторпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,94 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{13}F_2N_3O_2S$, 289,0 полученное m/z - 290,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 5,83-5,75 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,33 (дк, J=10,6, 5,2 Гц, 1H), 3,65-3,32 (м, 3H), 2,27-1,96 (м, 3H), 1,77-1,63 (м, 1H).

Стадия C: этил 3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,28 мл, 1,42 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-

(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 25, 364 мг, 0,84 ммоль), 10,10-дифтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (250 мг, 0,86 ммоль) и трифенилфосфина (336 мг, 1,28 ммоль) в THF (9,8 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 84%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_5N_6O_4S$, 692,2 полученное m/z - 693,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,09-8,00 (м, 2H), 7,20-7,08 (м, 3H), 7,01-6,90 (м, 2H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,50 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,37-4,02 (м, 4H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,36-2,96 (м, 4H), 2,83 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,27 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,14-1,93 (м, 5H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 3H).

Стадия D: 3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноат (500 мг, 0,72 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (6,7 мл, 9,0 ммоль) и THF (6,7 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (458 мг, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,09 (дт, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,04 (м, 3H), 7,01-6,89 (м, 2H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,60 (тд, J=12,5, 5,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,32-4,07 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 3,05 (дт, J=16,3, 8,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,26 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H).

Пример 453: (*S)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



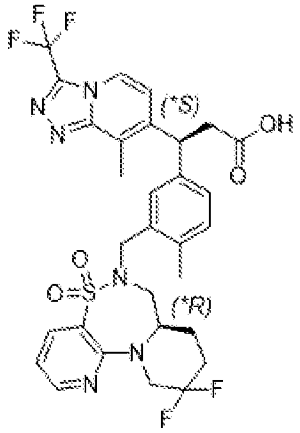
Смесь 4 диастереомеров 3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 452, 458 мг) разделяли двумя методами хирального разделения. Смесь 4 диастереомеров сначала подвергали хиральному разделению методом V: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 60% CO_2, 40% iPrOH) с получением примера 455 и примера 456 и смеси двух оставшихся диастереомеров (пример 453 и пример 454). Смесь примера 453 и примера 454 последовательно разделяли, используя хиральное разделение методом VI: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Lux Cellulose-4, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением примера 453 и примера 454. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения приведены ниже в таблице 5. Когда стереохимическая конфигурация записана, например, как (*S, *R), первая конфигурация (*S) соответствует конфигурации на 3 пропановом атоме углерода, а вторая конфигурация (*R) соответствует стереохимии в сультаме. Характеристики (*S)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 453, 78 мг) приведены ниже: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,14-6,98 (м, 3H), 6,90-6,82 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,85 (дд, J=8,9, 6,8 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,42 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,10 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,25 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,13-3,01 (м, 2H), 2,98 (дд, J=16,1, 9,0 Гц, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,97-1,84 (м, 3H), 1,20-1,07 (м, 2H).

Таблица 5. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения для примеров 453-456

№ примера	Метод хирального разделения/порядок элюирования	Конфигурация
453	Метод VI, первое элюирование	(*S, *S)
454	Метод VI, второе элюирование	(*S, *R)

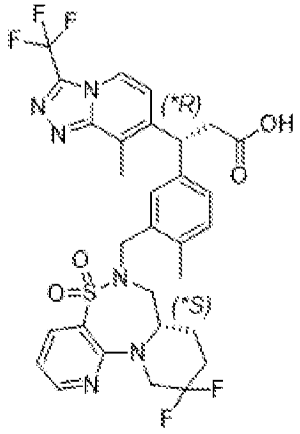
455	Метод V, второе элюирование	(*R, *S)
456	Метод V, третье элюирование	(*R, *R)

Пример 454: (*S)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (84 мг) получали так, как описано в примере 453 и таблице 5. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,00-6,88 (м, 2H), 4,94 (дд, J=8,9, 6,8 Гц, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,50 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,28-4,22 м, 1H), 4,19 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 1H), 3,29 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,24-3,10 (м, 2H), 3,05 (дд, J=16,1, 9,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 3H), 1,62 (дт, J=9,9, 5,4 Гц, 1H), 1,29-1,19 (м, 1H).

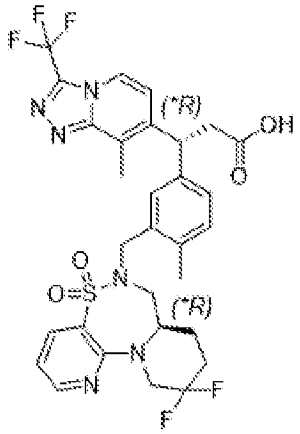
Пример 455: (*R)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (84 мг) получали так, как описано в примере 453 и таблице 5. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,18-6,93 (м, 3H), 6,86 (дд, J=7,7, 4,7 Гц, 2H), 4,84 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=12,2, 4,5 Гц, 1H), 4,41 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,10 (д,

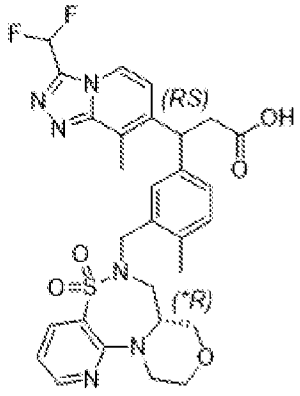
J=14,7 Гц, 1H), 3,67-3,54 (м, 1H), 3,22 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,11 (т, J=12,8 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=15,9, 6,7 Гц, 1H), 2,92 (дд, J=15,9, 8,9 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,99-1,92 (м, 3H), 1,53 (дд, J=12,3, 7,6 Гц, 1H), 1,22-1,13 (м, 1H).

Пример 456: (*R)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (97 мг) получали так, как описано в примере 453 и таблице 5. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; полученное m/z - 665,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,99-6,90 (м, 2H), 4,91 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,48 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 4,18 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,76-3,63 (м, 1H), 3,35 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,17 (т, J=12,9 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=16,0, 6,5 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=15,9, 8,6 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,03 (д, J=9,1 Гц, 3H), 1,61 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,29-1,02 (м, 1H).

Пример 457: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

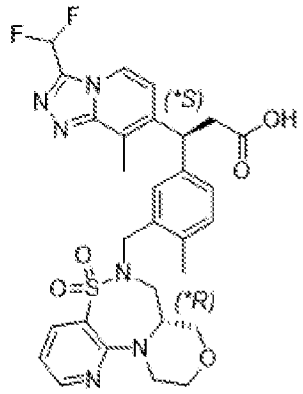


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,45 мл, 2,28 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-

метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 550 мг, 1,36 ммоль), (*R)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 14, 488 мг, 1,91 ммоль) и трифенилфосфина (529 мг, 2,02 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; полученное m/z - 641,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (м, 1H), 8,13 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,05 (дт, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,76-7,42 (м, 2H), 7,33-7,03 (м, 4H), 6,94-6,71 (м, 2H), 4,97-4,91 (м, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,27 (дд, J=14,7, 2,9 Гц, 2H), 4,16-4,01 (м, 3H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,67-3,50 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,81 (д, J=10,0 Гц, 3H), 2,20 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,15 (тд, J=7,1, 0,9 Гц, 3H).

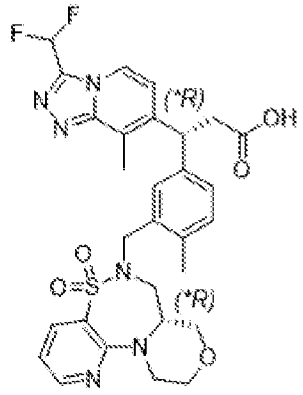
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (850 мг, 1,33 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (12 мл, 12 ммоль) и THF (12 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,26 (с, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 8,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 7,01-6,83 (м, 3H), 4,99-4,88 (м, 1H), 4,57-4,39 (м, 2H), 4,40-4,25 (м, 2H), 4,17-4,07 (м, 1H), 3,80-3,53 (м, 4H), 3,33-3,04 (м, 3H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,71 (с, 2H), 2,19 (д, J=2,7 Гц, 3H).

Пример 458: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 457, 800 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 60% CO_2, 40% iPrOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (331 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,21-8,07 (м, 2H), 7,28-7,07 (м, 4H), 6,96-6,83 (м, 2H), 4,98 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,58 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,50-4,30 (м, 3H), 3,83 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,76 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,74-3,58 (м, 4H), 3,30 (дд, J=13,0, 3,9 Гц, 1H), 3,24-3,07 (м, 2H), 3,02 (дд, J=15,7, 7,9 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

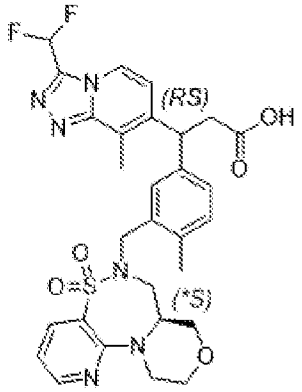
Пример 459: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (372 мг) после хирального разделения, описанного в примере 458, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,09-7,96 (м, 2H), 7,15-6,96 (м, 4H), 6,85-6,72 (м, 2H), 4,87 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,33 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,30-4,18 (м, 2H), 3,76-3,63 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,50 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,20 (дд, J=13,1, 4,0 Гц, 1H), 3,05 (кд, J=9,3, 8,8, 4,6 Гц, 2H), 2,90 (дд, J=15,6, 8,0 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 460: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-

f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

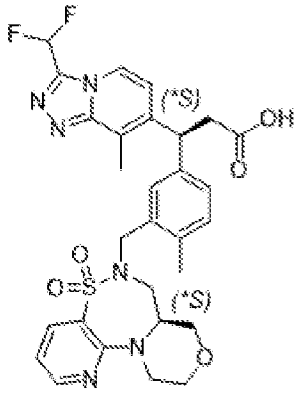


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,45 мл, 2,28 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,24 ммоль), (*S)-6,7,7a,8,10,11-гексагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 13, 444 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфина (481 мг, 1,83 ммоль) в THF (8,7 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; полученное m/z - 641,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25-8,21 (м, 1H), 8,10 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,00 (дт, J=7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,17-7,02 (м, 3H), 6,85-6,73 (м, 2H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 3H), 3,73-3,44 (м, 4H), 3,34-3,19 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,77 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,16 (д, J=8,1 Гц, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (780 мг, 1,22 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (11 мл, 11 ммоль) и THF (11 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4.

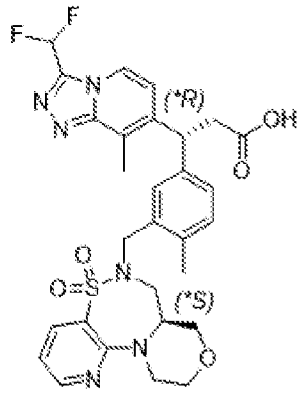
Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,61 (с, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,96-6,83 (м, 2H), 4,99-4,88 (м, 1H), 4,63 (дт, J=12,6, 3,6 Гц, 1H), 4,56-4,24 (м, 4H), 4,10 (дт, J=11,2, 3,5 Гц, 1H), 3,79-3,52 (м, 4H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,19 (д, J=2,7 Гц, 3H).

Пример 461: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



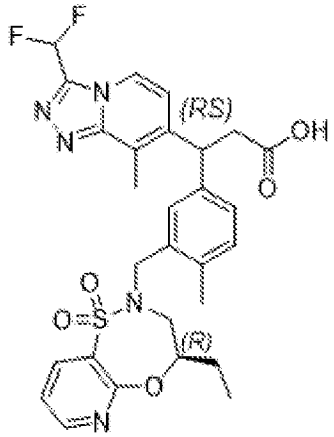
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 460, 720 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 60% CO_2, 40% iPrOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (331 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 3H), 4,94 (дд, J=9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,56-4,46 (м, 2H), 4,33 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,18 (дт, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3,84-3,66 (м, 4H), 3,32 (дд, J=13,4, 4,0 Гц, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,13 (дд, J=14,6, 9,8 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=14,6, 6,1 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

Пример 462: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (386 мг) после хирального разделения, описанного в примере 461, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; полученное m/z - 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,22-7,12 (м, 2H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,90 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H), 4,98 (с, 1H), 4,84 (дд, J=9,5, 6,3 Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,22 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,09-3,90 (м, 1H), 3,72-3,55 (м, 4H), 3,21 (дд, J=13,3, 4,0 Гц, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 3,04 (дд, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 2,89 (дд, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 463: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

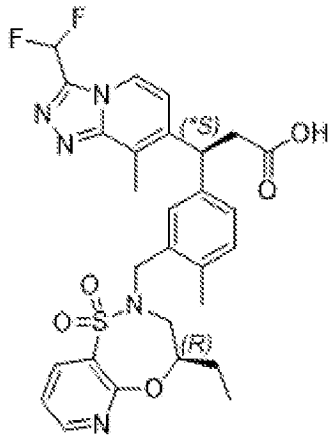


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,41 мл, 2,07 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,24 ммоль), (R)-4-этил-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин 1,1-диоксида (промежуточное соединение 91, 397 мг, 1,74 ммоль) и трифенилфосфина (529 мг, 2,02 ммоль) в THF (8,7 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и

солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}F_2N_5O_5S$, 613,2; полученное m/z - 614,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дт, J=4,6, 2,2 Гц, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 8,14 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1H), 7,58-7,37 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 6,83 (дд, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 4,96-4,91 (м, 1H), 4,43 (дт, J=14,3, 9,2 Гц, 2H), 4,15-4,01 (м, 3H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,80 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,39 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,80-1,64 (м, 1H), 1,56-1,51 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,15 (тд, J=7,1, 2,2 Гц, 3H), 1,00 (дт, J=26,7, 7,4 Гц, 3H).

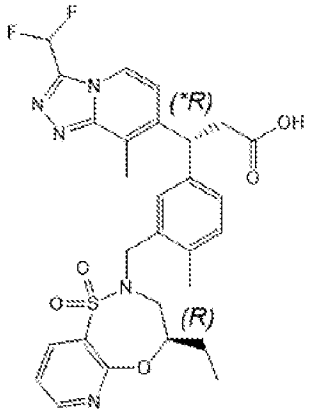
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (750 мг, 1,22 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (11 мл, 11 ммоль) и THF (11 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 91%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; полученное m/z - 586,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (с, 1H), 8,47 (дт, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,1, 5,0 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,10 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,91 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H), 4,95 (дт, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,43 (т, J=14,4 Гц, 2H), 4,07 (дд, J=14,4, 9,6 Гц, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,75 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 1H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,91 (д, J=7,4 Гц, 1H).

Пример 464: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 463, 650 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (313 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; полученное m/z - 586,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (с, 1H), 8,25 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,22-7,07 (м, 3H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 2H), 4,12 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,73 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=14,9, 10,9 Гц, 1H), 3,21-3,13 (м, 2H), 3,04 (дд, J=15,8, 8,7 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,69 (дт, J=14,7, 7,5 Гц, 1H), 1,55-1,51 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).

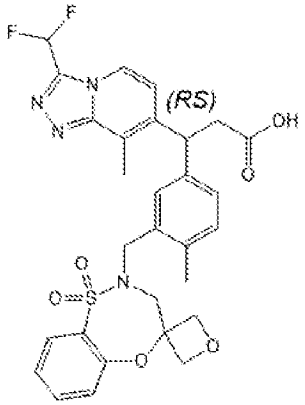
Пример 465: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (297 мг) после хирального разделения, описанного в примере 464, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; полученное m/z - 586,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,99 (с, 1H), 8,47 (дт, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,1, 5,0 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,10 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,91 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H), 4,95 (дт, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,43 (т, J=14,4 Гц, 2H), 4,07 (дд, J=14,4, 9,6 Гц, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 3,17-3,10

(м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,75 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,91 (д, J=7,4 Гц, 1H).

Пример 466: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

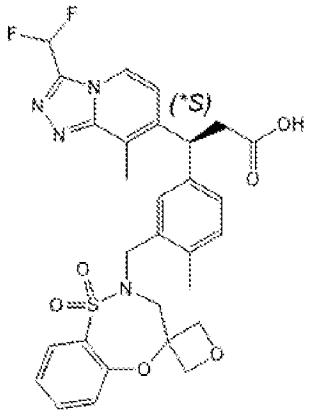


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,33 мл, 1,66 ммоль) добавляли в этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноат (пример 28, стадия C, 400 мг, 0,99 ммоль), 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксид (промежуточное соединение 7, 335 мг, 1,39 ммоль) и трифенилфосфин (385 мг, 1,47 ммоль) в THF (7,0 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 89%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_2N_4O_6S$, 626,2; полученное m/z - 627,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,82 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,23 (м, 3H), 7,19-7,05 (м, 4H), 6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=10,6, 7,6 Гц, 2H), 4,30-4,21 (м, 3H), 4,13-3,99 (м, 2H), 3,76-3,63 (м, 2H), 3,12 (дд, J=15,8, 7,1 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=15,8, 8,6 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,14 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (550 мг, 0,88 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (8,1 мл, 8,1

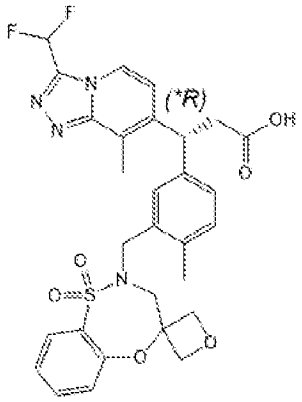
ммоль) и THF (8,1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; полученное m/z - 599,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 7,35 (тд, J=7,6, 3,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,15-6,98 (м, 1H), 6,83 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,83 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=9,5, 7,6 Гц, 2H), 4,33 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,24-4,14 (м, 3H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,61 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=15,3, 8,4 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=15,2, 7,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Пример 467: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



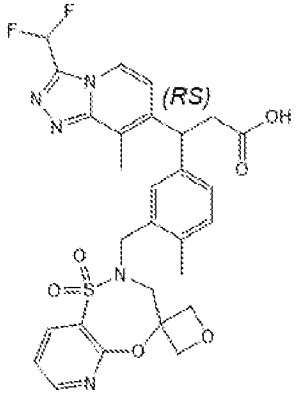
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 466, 500 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (199 мг) дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 24 г, подвижная фаза: Градиентное элюирование от 90% DCM, 10% MeOH до 85% DCM, 15% MeOH) с получением изомера (172 мг), который был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; полученное m/z - 599,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 3H), 7,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,42 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J=13,4 Гц, 3H), 3,80 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,06 (с, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Пример 468: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (209 мг) после хирального разделения, описанного в примере 467, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,6; полученное m/z - 599,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,07 (м, 3H), 7,04 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,90 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,67 (т, J=8,0 Гц, 2H), 4,48 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,34-4,23 (м, 3H), 3,82 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,12 (дд, J=14,9, 9,1 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=14,9, 6,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Пример 469: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

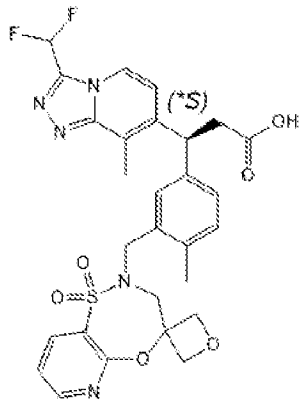


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,33 мл, 1,66 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 400 мг, 0,99 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 59, 337 мг, 1,39 ммоль) и трифенилфосфина (385 мг, 1,47 ммоль) в THF (7,0 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В

результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 87%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; полученное m/z - 628,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,50-7,32 (м, 3H), 7,30-7,18 (м, 1H), 7,14-6,98 (м, 4H), 6,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,87 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=7,6, 6,2 Гц, 2H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,77-3,63 (м, 1H), 3,06 (дд, J=15,8, 7,2 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=15,8, 8,6 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

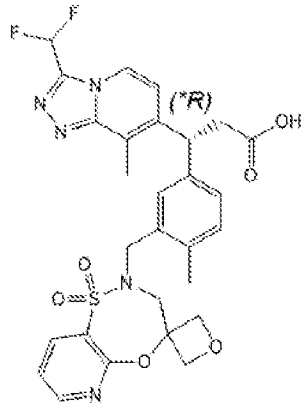
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (540 мг, 0,86 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (8 мл, 8 ммоль) и THF (8 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 93%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,58 (с, 1H), 8,52 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,22-7,02 (м, 4H), 6,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,67 (т, J=7,7 Гц, 2H), 4,43 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,36-4,25 (м, 3H), 3,84 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,75 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=15,5, 8,1 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=15,5, 7,7 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Пример 470: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 469, 480 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (223 мг) дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 24 г, подвижная фаза: Градиентное элюирование от 90% DCM, 10% MeOH до 85% DCM, 15% MeOH) с получением изомера (213 мг), который был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 1H), 7,13 (д, J=10,7 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,82 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,35 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 3H), 3,77 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

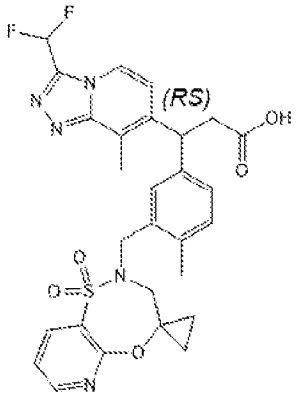
Пример 471: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (202 мг) после хирального разделения, описанного в примере 470, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21-

7,10 (м, 1H), 7,05 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,76 (дд, J=10,3, 7,7 Гц, 2H), 4,52 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 3H), 3,89 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,13 (дд, J=15,0, 9,2 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=15,0, 6,7 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Пример 472: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

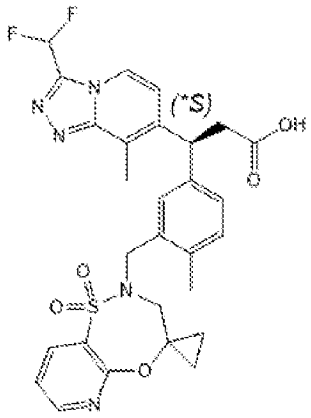


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,33 мл, 1,66 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 400 мг, 0,99 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 5, 224 мг, 0,99 ммоль) и трифенилфосфина (414 мг, 1,58 ммоль) в THF (13 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 91%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; полученное m/z - 612,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,58-7,40 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 3H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,91 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,07 (дк, J=16,2, 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,12 (дд, J=15,9, 7,3 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,23-1,17 (м, 5H), 0,60-0,48 (м, 2H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-

(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (550 мг, 0,90 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (8,3 мл, 8,3 ммоль), THF (8,3 мл) и этанол (0,05 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; полученное m/z - 584,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (с, 1H), 8,44 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 7,07 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,49 (д, J=18,5 Гц, 2H), 3,17 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,06 (с, 2H), 0,53-0,43 (м, 2H).

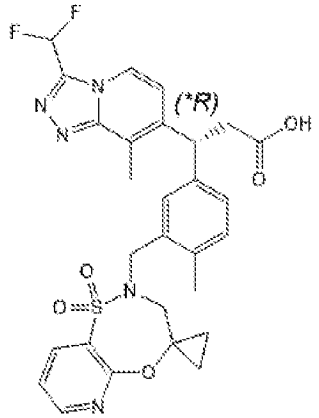
Пример 473: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 472, 520 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (254 мг) дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: градиентное элюирование от 90% DCM, 10% MeOH до 80% DCM, 20% MeOH) с получением изомера (235 мг), который был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; полученное m/z - 584,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (д,

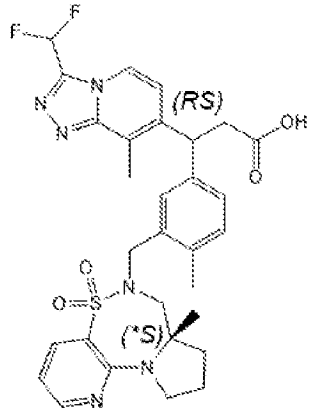
J=7,1 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 1H), 7,13 (д, J=10,7 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,82 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,35 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 3H), 3,77 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

Пример 474: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (202 мг) после хирального разделения, описанного в примере 473, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; полученное m/z - 584,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,36 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,59 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,47 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=15,9, 7,0 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=15,8, 8,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,09-1,02 (м, 2H), 0,57-0,50 (м, 2H).

Пример 475: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

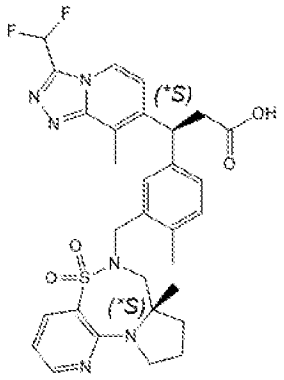


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропаноат. DBAD (347 мг, 1,51 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-

a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 400 мг, 0,99 ммоль), (*S)-7a-метил-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 39, 326 мг, 1,29 ммоль) и трифенилфосфина (403 мг, 1,54 ммоль) в THF (12 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 79%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, 638,9; полученное m/z - 638,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41-8,32 (м, 1H), 8,12 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,95-6,85 (м, 3H), 4,26 (дд, J=21,6, 15,5 Гц, 1H), 4,16-4,02 (м, 4H), 3,06 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,90-2,77 (м, 4H), 2,24 (д, J=10,2 Гц, 4H), 2,02 (с, 3H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (тд, J=7,1, 2,5 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,0 Гц, 3H).

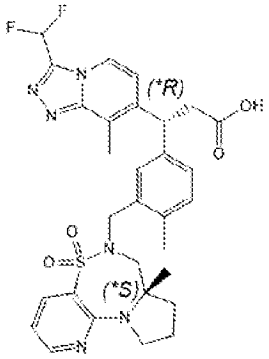
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропаноат (500 мг, 0,78 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (7,2 мл, 7,2 ммоль), THF (7,2 мл) и этанол (0,05 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; полученное m/z - 611,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (с, 1H), 8,16 (дд, J=13,6, 7,4 Гц, 2H), 7,29 (д, J=14,8 Гц, 2H), 7,15-7,02 (м, 3H), 6,92 (дт, J=13,4, 7,2 Гц, 2H), 5,85 (с, 1H), 4,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (т, J=15,8 Гц, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,93 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,21-3,10 (м, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,84-2,80 (м, 3H), 2,26 (д, J=11,6 Гц, 3H), 1,88 (д, J=19,7 Гц, 3H), 1,79 (д, J=6,3 Гц, 1H), 0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 476: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 475, 440 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, изократическая подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (195 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; полученное m/z - 611,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,11-7,99 (м, 2H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,18-7,02 (м, 1H), 7,05-6,91 (м, 2H), 6,90-6,76 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 4,90 (дд, J=8,9, 6,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,71 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,14 (дд, J=16,0, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=16,0, 8,9 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,84-1,68 (м, 4H), 0,78 (с, 3H).

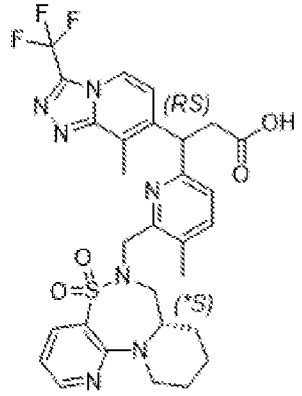
Пример 477: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (202 мг) после хирального разделения, описанного в примере 476, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; полученное m/z - 611,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,23-8,11 (м, 2H), 7,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20-7,06 (м, 3H), 7,00-6,86 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,80 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,66 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,20 (дд, J=16,1, 6,8 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=16,1, 8,9 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,80 (дт, J=8,0, 5,1 Гц, 2H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,69-1,63 (м, 1H), 0,83 (с, 3H).

Пример 478: 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

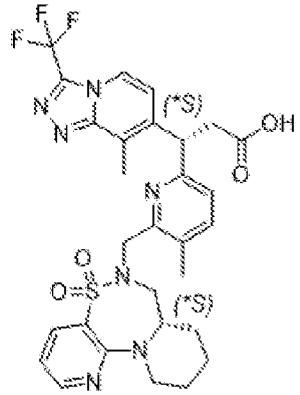


Стадия A: этил 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,15 мл, 0,78 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 200 мг, 0,47 ммоль), (*S)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 2, 170 мг, 0,67 ммоль) и трифенилфосфина (184 мг, 0,70 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (311 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_3N_7O_4S$, 657,8; полученное m/z - 657,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 6,78 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 5,00 (к, J=7,7 Гц, 1H), 4,71-4,56 (м, 2H), 4,38-4,22 (м, 2H), 4,11-3,95 (м, 2H), 3,59-3,31 (м, 4H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,88-2,84 (м, 3H), 2,29-2,21 (м, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,81-1,60 (м, 4H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,39 (тт, J=10,5, 4,7 Гц, 1H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (311 мг, 0,47 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (4,4 мл, 4,4 ммоль), THF (4,4 мл) и этанол (0,03 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до

достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (296 мг, 99%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 94% DCM, 6% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (286 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; полученное m/z - 629,9 $[M]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33-8,30 (м, 1H), 8,09-8,03 (м, 1H), 7,99 (дд, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,73 (дд, J=14,6, 2,7 Гц, 1H), 4,66 (тт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 4,39-4,26 (м, 2H), 3,64-3,35 (м, 5H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,87 (д, J=3,7 Гц, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,28 (с, 2H), 1,78 (с, 2H), 1,83-1,68 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H).

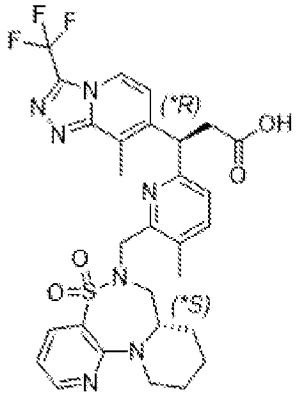
Пример 479: (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 478, 286 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (124 мг) дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением диастереомера (117 мг), который был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; полученное m/z - 629,9 $[M]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,8, 4,6 Гц, 1H), 5,04 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,64 (дт,

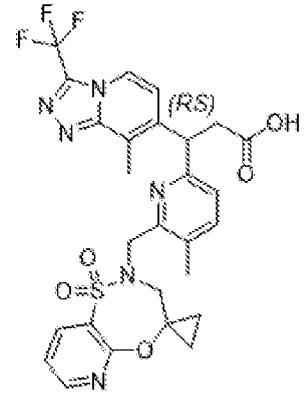
J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=14,3, 4,2 Гц, 2H), 3,73 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,63-3,48 (м, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,01 (дд, J=16,4, 6,7 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,63 (дд, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 1,59-1,53 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 3H).

Пример 480: (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (130 мг) после хирального разделения, описанного в примере 479, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; полученное m/z - 629,9 $[M]^+$. ^{1}ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 5,02 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,63 (дк, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,39-4,23 (м, 2H), 3,74 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,54 (т, J=12,9 Гц, 1H), 3,53-3,40 (м, 2H), 3,29 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=16,4, 7,2 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,79 (д, J=5,8 Гц, 1H), 1,77-1,67 (м, 1H), 1,62-1,40 (м, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 1H).

Пример 481: (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



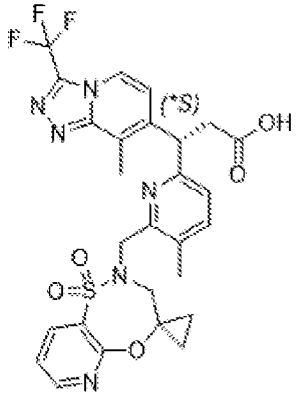
Стадия A: этил 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DBAD (149 мг, 0,65 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата

(пример 33, стадия B, 180 мг, 0,43 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 5, 96,4 мг, 0,43 ммоль) и трифенилфосфина (177 мг, 0,68 ммоль) в THF (5,8 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 93%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; полученное m/z - 630,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 4,92 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,35 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,09-3,92 (м, 2H), 3,71 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,43 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=16,1, 8,2 Гц, 1H), 2,91-2,73 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,18-1,10 (м, 5H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,80-0,70 (м, 1H).

Стадия B: 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (250 мг, 0,40 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (3,7 мл, 3,7 ммоль), THF (3,7 мл) и этанол (0,02 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 96%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 95% DCM, 5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (220 мг, 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 602,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 2H), 4,98 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=16,4, 8,0 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=16,4, 7,0 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,18 (дт, J=11,8, 6,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 0,75 (дт,

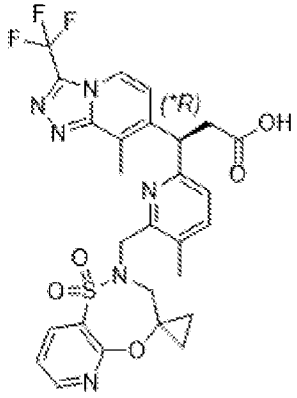
J=10,4, 6,5 Гц, 2H).

Пример 482: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 481, 220 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (100 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 602,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,00 (дд, J=11,9, 7,5 Гц, 2H), 4,87 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,46 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,43 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=16,0, 7,6 Гц, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 0,94-0,83 (м, 2H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 1H), 0,72-0,63 (м, 1H).

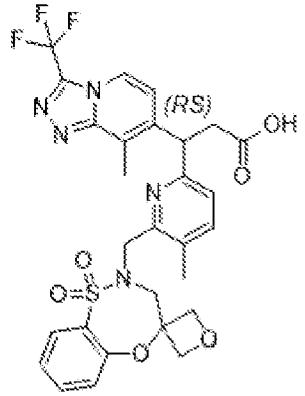
Пример 483: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (100 мг) после хирального разделения, описанного в примере 482, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; полученное m/z - 602,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,25

(дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,01 (т, J=8,1 Гц, 2H), 4,87 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,71 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,43 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=15,9, 7,5 Гц, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 0,97-0,79 (м, 3H), 0,72-0,64 (м, 1H).

Пример 484: 3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

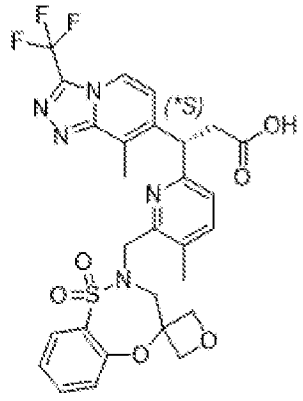


Стадия A: этил 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,17 мл, 0,88 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 220 мг, 0,52 ммоль), 2,3-дигидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 7, 0,74 ммоль) и трифенилфосфина (203 мг, 0,77 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 645,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,64-7,37 (м, 4H), 7,33-7,21 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 4,99 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,26 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,11-3,88 (м, 3H), 3,72 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=16,2, 8,0 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=16,2, 7,2 Гц, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,10 (тд, J=7,1, 1,4 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил-3-(6-((1,1-

диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (310 мг, 0,48 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (4,4 мл, 4,4 ммоль), THF (4,4 мл) и этанол (0,03 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (292 мг, 98%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (284 мг, 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 617,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,04 (дд, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=7,5, 4,2 Гц, 2H), 4,63 (т, J=7,7 Гц, 2H), 4,46 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,35 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,98 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,79 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 2,98 (дд, J=16,3, 6,3 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

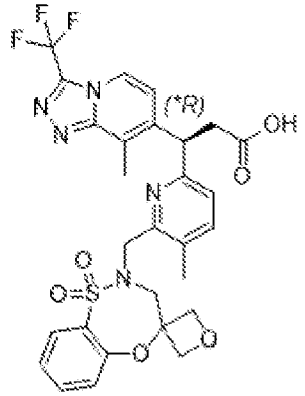
Пример 485: (*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 484, 292 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (100 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 617,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,81 (дд,

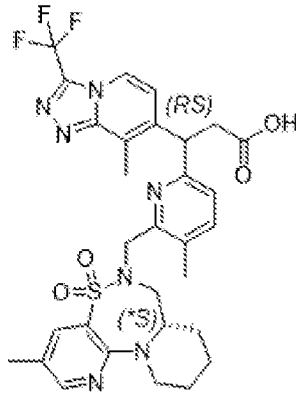
J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 2H), 6,94 (дд, J=9,1, 7,6 Гц, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,94 (дд, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 2H), 4,63-4,41 (м, 3H), 4,21 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,87 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,74 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=16,0, 9,3 Гц, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Пример 486: (*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (100 мг) после хирального разделения, описанного в примере 485, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 617,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,03-6,88 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,94 (дд, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,56 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,52-4,39 (м, 2H), 4,21 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,87 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,73 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=15,9, 9,0 Гц, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Пример 487: 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



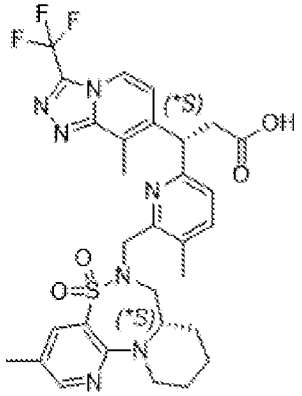
Стадия A: этил 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,08 мл, 0,39 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 100 мг, 0,24 ммоль), (*S)-3-метил-

7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 77, 90 мг, 0,34 ммоль) и трифенилфосфина (92 мг, 0,35 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 94%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,9; полученное m/z - 671,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (дд, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=11,2, 7,2 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,42 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=10,5, 7,3 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 5,04 (тд, J=7,5, 5,7 Гц, 1H), 4,75-4,54 (м, 2H), 4,39-4,26 (м, 2H), 4,18-3,98 (м, 1H), 3,63-3,35 (м, 4H), 3,14-2,88 (м, 4H), 2,35 (с, 1H), 2,29 (д, J=3,1 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,87-1,36 (м, 7H), 1,35-1,23 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат (150 мг, 0,22 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (2 мл, 2 ммоль), THF (2 мл) и этанол (0,01 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (136 мг, 95%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (126 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,09 (м, 1H), 7,98 (дд, J=16,1, 7,2 Гц, 1H), 7,89-7,84 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,07 (дд, J=25,8, 7,8 Гц, 1H), 5,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,56 (дт, J=12,4, 7,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,33-4,19 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,87 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 3H), 1,78-1,70 (м, 3H), 1,66 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,20 (т,

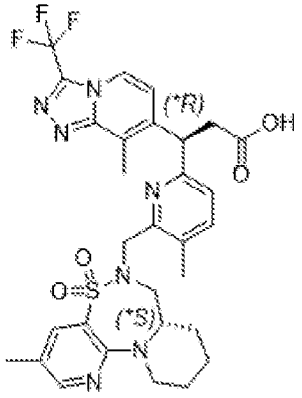
J=7,0 Гц, 2H).

Пример 488: (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (пример 487, 126 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 30% CO_2, 70% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (44 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,27-7,14 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,05 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,63-4,51 (м, 1H), 4,37 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,26 (дт, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,51 (дд, J=13,2, 3,9 Гц, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,07-2,92 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,37-2,23 (м, 6H), 1,79-1,72 (м, 3H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 2H).

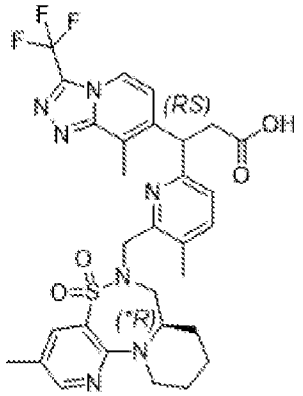
Пример 489: (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (47 мг) после хирального разделения, описанного в примере 488, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,28

(с, 1H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,71 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=12,3, 4,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,26 (дт, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,59-3,50 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,26 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=16,5, 7,2 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,54 (к, J=6,7 Гц, 1H), 1,33-1,21 (м, 2H).

Пример 490: 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

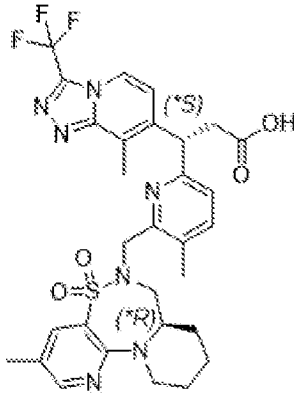


Стадия A: этил 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,09 мл, 0,47 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 120 мг, 0,28 ммоль), (*R)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 117, 108 мг, 0,40 ммоль) и трифенилфосфина (111 мг, 0,42 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 94%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,7; полученное m/z - 671,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (дт, J=2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=11,0, 7,2 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,42 (дд, J=12,8, 7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=10,9, 7,3 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,03 (тд, J=7,5, 5,7 Гц, 1H), 4,75-4,53 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 4,17-3,97 (м, 2H), 3,62-3,34 (м, 4H), 3,22 (дд, J=13,5, 3,8 Гц, 1H), 3,14-2,88 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,28 (д, J=3,1 Гц, 3H), 1,88-1,36 (м, 6H), 1,36-1,12 (м, 3H).

Стадия B: 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-

метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат (180 мг, 0,27 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (2,5 мл, 2,5 ммоль), THF (2,5 мл) и этанол (0,02 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 94%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (152 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=15,1, 7,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=6,3, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (дд, J=18,2, 7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (к, J=7,2 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,51-3,40 (м, 2H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,87 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,34-2,22 (м, 4H), 1,43 (с, 2H), 1,20 (т, J=7,0 Гц, 4H).

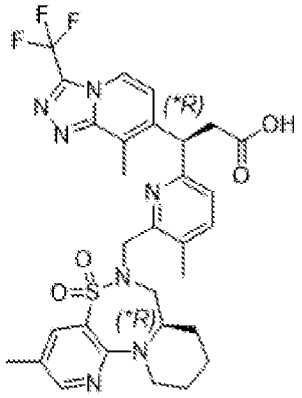
Пример 491: (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (пример 490, 152 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 30% CO_2, 70% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый

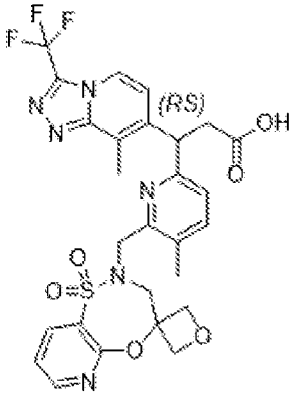
элюируемый диастереомер (55 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,31 (с, 1Н), 5,03 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 4,71 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 4,60-4,52 (м, 1Н), 4,32 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 4,25 (дд, J=13,3, 4,8 Гц, 1Н), 3,60-3,46 (м, 2Н), 3,49-3,42 (м, 1Н), 3,26 (дд, J=13,5, 3,7 Гц, 1Н), 3,10 (дд, J=16,4, 7,2 Гц, 1Н), 2,88 (с, 3Н), 2,42-2,23 (м, 5Н), 1,80-1,66 (м, 1Н), 1,55 (дт, J=12,7, 6,9 Гц, 1Н), 1,45 (с, 2Н), 1,26 (д, J=9,0 Гц, 2Н).

Пример 492: (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (58 мг) после хирального разделения, описанного в примере 491, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; полученное m/z - 643,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,23 (с, 1Н), 4,95 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 4,62 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,48 (дд, J=12,2, 5,0 Гц, 1Н), 4,28 (д, J=15,0 Гц, 1Н), 4,18 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1Н), 3,52-3,38 (м, 3Н), 3,32 (дт, J=13,6, 6,9 Гц, 1Н), 2,91 (дд, J=16,8, 6,2 Гц, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 2,28-2,14 (м, 5Н), 1,74-1,61 (м, 3Н), 1,45 (с, 1Н), 1,24-1,11 (м, 2Н).

Пример 493: 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

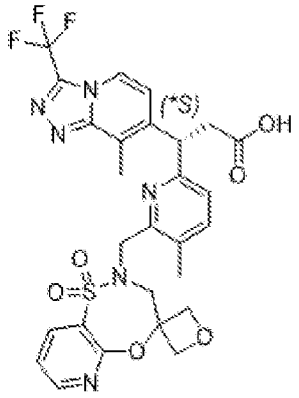


Стадия А: этил 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,08 мл, 0,39 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 100 мг, 0,24 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 59, 81 мг, 0,34 ммоль) и трифенилфосфина (92,1 мг, 0,35 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 46%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,6; полученное m/z - 646,9 $[M]^+$.

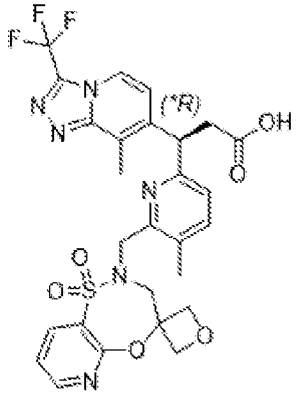
Стадия B: 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (70 мг, 0,11 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (1 мл, 1 ммоль), THF (1 мл) и этанол (0,01 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 79%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (43 мг, 64%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; полученное m/z - 618,2 $[M]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (с, 1H), 5,06 (дд, J=9,8, 5,4 Гц, 1H), 4,85 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,72-4,58 (м, 2H), 4,44 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,17-4,07 (м, 2H), 3,91 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=16,2, 9,8 Гц, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Пример 494: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 493, 43 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 30% CO_2, 70% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (21 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; полученное m/z - 618,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (с, 1H), 5,06 (дд, J=9,8, 5,4 Гц, 1H), 4,85 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,72-4,58 (м, 2H), 4,44 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,17-4,07 (м, 2H), 3,91 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=16,2, 9,8 Гц, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

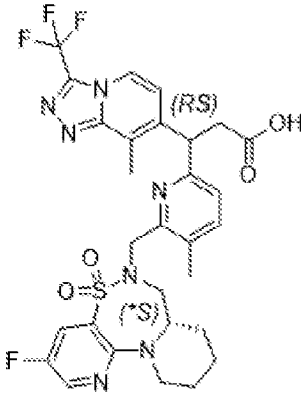
Пример 495: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (22 мг) после хирального разделения, описанного в примере 494, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; полученное m/z - 618,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=21,1, 7,5 Гц, 2H), 5,23 (с, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,80 (дд, J=12,2, 7,4 Гц, 2H), 4,70-4,61 (м, 2H), 4,53 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,31 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,03 (д,

J=15,3 Гц, 1H), 3,85 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,65 (к, J=7,1 Гц, 0H), 3,34 (дд, J=16,0, 10,4 Гц, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Пример 496: 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

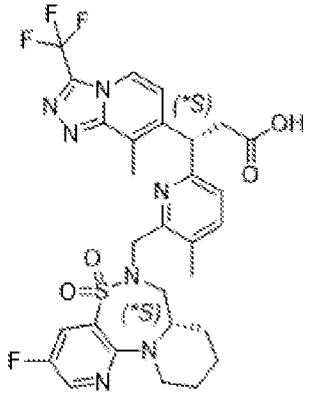


Стадия A: этил 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,12 мл, 0,59 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 150 мг, 0,34 ммоль), (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 78, 137 мг, 0,50 ммоль) и трифенилфосфина (138 мг, 0,53 ммоль) в THF (4 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 83%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_4N_7O_4S$, 675,7; полученное m/z - 675,8 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,89 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,64-4,40 (м, 3H), 4,35 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,73 (дк, J=10,4, 6,7 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=13,1, 4,5 Гц, 1H), 3,54-3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,59 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 3H), 1,69-1,62 (м, 1H), 1,57-1,42 (м, 1H), 1,21 (дд, J=7,4, 6,3 Гц, 4H).

Стадия B: 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-

дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (200 мг, 0,30 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (1,5 мл, 1,5 ммоль) и THF (1,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 94%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; полученное m/z - 647,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=12,0, 7,2 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=7,7, 2,9 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,72 (дд, J=14,7, 7,0 Гц, 1H), 4,59-4,52 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,65-3,39 (м, 4H), 3,42-3,22 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,86 (д, J=3,3 Гц, 3H), 2,33-2,27 (м, 3H), 1,82-1,65 (м, 3H), 1,67-1,48 (м, 1H), 1,47-1,38 (м, 1H), 1,22 (с, 1H).

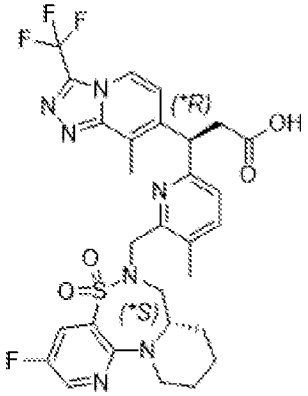
Пример 497: (*S)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 496, 180 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% iPrOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (78 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; полученное m/z - 647,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,49 (дк, J=10,4, 4,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,17 (дт, J=13,3, 4,8 Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,38 (дд, J=16,2, 7,5 Гц, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,93 (дд, J=16,3, 7,3 Гц, 1H),

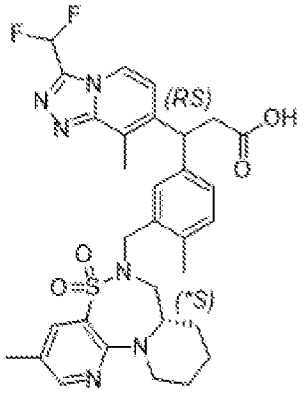
2,79 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,54 (дд, J=13,7, 6,5 Гц, 1H), 1,45 (дк, J=10,7, 5,2, 4,7 Гц, 2H), 1,21-1,11 (м, 1H).

Пример 498: (*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (80 мг) после хирального разделения, описанного в примере 497, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; полученное m/z - 647,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=12,6, 5,0 Гц, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,95 (дк, J=12,3, 6,1 Гц, 0H), 3,47 (т, J=13,0 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,24 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=16,2, 7,4 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,47 (дк, J=12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,37-1,33 (м, 2H), 1,21-1,07 (м, 2H).

Пример 499: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



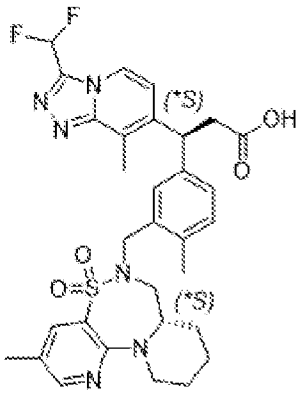
Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,20 мл, 1,02 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 250 мг, 0,62 ммоль), (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-

дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 77, 235 мг, 0,88 ммоль) и трифенилфосфина (241 мг, 0,92 ммоль) в THF (7 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 94%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,3; полученное m/z - 652,9 $[M]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,06 (м, 2H), 7,82 (дт, J=2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,19-7,03 (м, 4H), 6,83 (дд, J=16,5, 7,2 Гц, 1H), 4,91 (к, J=8,2 Гц, 1H), 4,45-4,40 (м, 2H), 4,24-3,98 (м, 3H), 3,23-3,05 (м, 4H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,79 (д, J=12,0 Гц, 3H), 2,32-2,16 (м, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,66-1,60 (м, 4H), 1,50-1,27 (м, 3H), 1,13 (тд, J=7,1, 2,3 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (380 мг, 0,58 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (5,4 мл, 5,4 ммоль), THF (5,4 мл) и этанол (0,03 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (348 мг, 96%) в виде белой пены, которое дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (338 мг, 93%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,2 $[M]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,08 (м, 2H), 7,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,18-7,02 (м, 3H), 6,89 (дд, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,95 (кв., J=9,2 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=17,4, 14,5 Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,49 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,2 Гц, 3H), 2,33-2,19 (м, 6H), 1,61 (дт, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 1,49 (дт, J=18,8, 7,2 Гц, 2H), 1,44-1,31 (м, 1H), 1,26 (с, 1H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 1H).

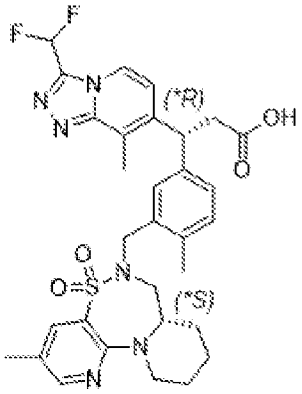
Пример 500: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



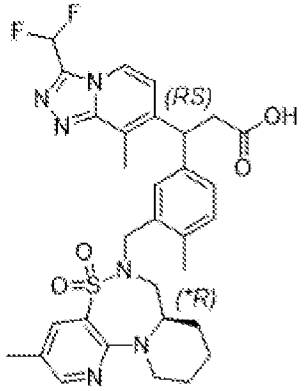
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 499, 338 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 45% CO_2, 55% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (157 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,02 (м, 2H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,08-6,95 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,86 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=14,8, 5,5 Гц, 2H), 4,17 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,05 (дт, J=13,3, 4,8 Гц, 1H), 3,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,16-3,01 (м, 2H), 2,94 (дд, J=15,9, 8,8 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,18 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,45-1,27 (м, 4H), 1,21-1,12 (м, 1H).

Пример 501: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (145 мг) после хирального разделения, описанного в примере 500, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,03 (м, 2H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,15-6,98 (м, 3H), 6,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,38-4,32 (м, 2H), 4,11 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,04 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,11-3,07 (м, 3H), 2,94 (с, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 1,56 (дд, J=9,9, 5,4 Гц, 2H), 1,43 (с, 1H), 1,36-1,22 (м, 1H), 1,18 (с, 1H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 1H).

Пример 502: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

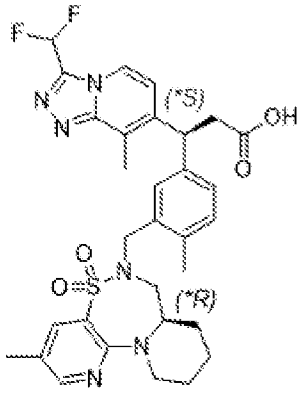


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,22 мл, 1,14 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 280 мг, 0,69 ммоль), (*R)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 117, 264 мг, 0,99 ммоль) и трифенилфосфина (270 мг, 1,03 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,8; полученное m/z - 652,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14-8,04 (м, 2H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,18-7,02 (м, 4H), 6,83 (дд, J=17,5, 7,2 Гц, 1H), 4,89 (тд, J=9,0, 6,9 Гц, 1H), 4,46-4,32 (м, 2H), 4,23-3,96 (м, 4H), 3,26-3,03 (м, 4H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,77 (д, J=12,7 Гц, 3H), 2,28-2,14 (м, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,70-1,26 (м, 3H), 1,26-1,03 (м, 6H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (450 мг, 0,69 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (6,4 мл, 6,4 ммоль), THF (6,4 мл) и этанол (0,04 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до

достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (428 мг, 99%) в виде белой пены, которое дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (418 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,08 (м, 2H), 7,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,18-7,02 (м, 3H), 6,89 (дд, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,96 (тд, J=9,7, 6,6 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 2H), 4,24-4,20 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,30-3,12 (м, 4H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,8 Гц, 3H), 2,33-2,19 (м, 6H), 1,63-1,59 (м, 1H), 1,53-1,47 (м, 2H), 1,39-1,36 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 1H).

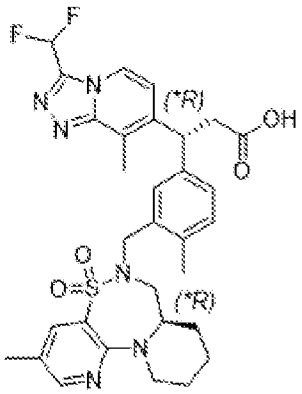
Пример 503: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 502, 418 мг) очищали посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, изократическая подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (174 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,9 $[M]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,13 (м, 2H), 7,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26-7,08 (м, 4H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,99 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,52-4,39 (м, 2H), 4,23 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,13 (дт, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 4H), 3,05 (дд, J=15,9, 9,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 1,67-1,63 (м, 2H), 1,45-1,40 (м, 3H), 1,27 (дд, J=9,2, 6,1 Гц, 1H).

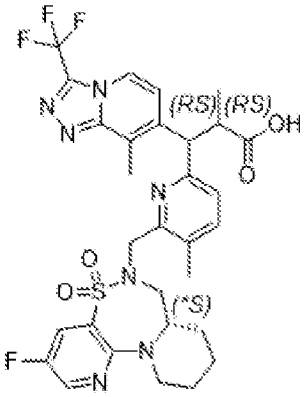
Пример 504: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (174 мг) после хирального разделения, описанного в примере 503, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; полученное m/z - 624,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,03 (м, 2H), 7,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,15-6,96 (м, 4H), 6,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,86 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 2H), 4,17 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,04 (дт, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,96 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,18 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,59-1,53 (м, 2H), 1,38-1,33 (м, 1H), 1,30 (с, 2H), 1,26 (с, 1H).

Пример 505: 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

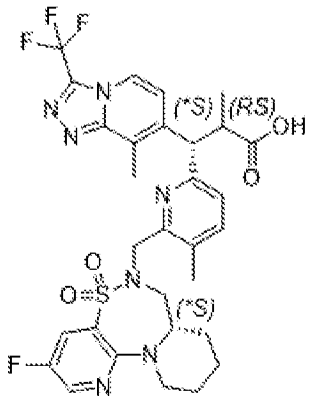


Стадия A: этил 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор LDA (1,07 мл, 2 М в THF/гептане/этилбензоле, 2,13 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 496, стадия A, 1,20 г, 1,78 ммоль) в THF (23 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,44 мл, 7,10 ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые

объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 30% DCM/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 37%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_4N_7O_4S$, 689,2; полученное m/z - 689,9 $[M+H]^+$.

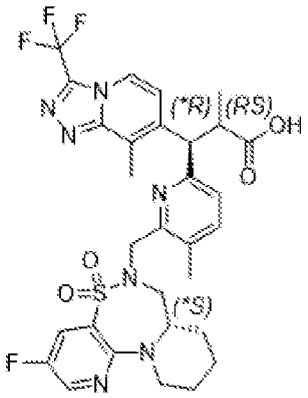
Стадия B: 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (110 мг, 0,16 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (1,5 мл, 1,5 ммоль), THF (1,5 мл) и этанол (0,05 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 95%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: силикагель с зернами неправильной формы, непокрытый, 40 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; полученное m/z - 661,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (дд, J=3,0, 2,2 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=15,1, 7,3 Гц, 1H), 7,88-7,76 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,15 (дд, J=15,1, 7,7 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,75 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,66-4,55 (м, 2H), 4,44-4,24 (м, 2H), 3,86-3,69 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,0 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,81 (дт, J=13,9, 7,0 Гц, 2H), 1,73-1,49 (м, 3H), 1,31-1,12 (м, 4H).

Пример 506: (3*S)-3-(6-(((S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



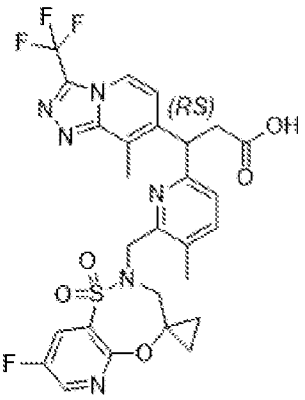
Смесь изомеров 3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 505, 100 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 30% CO_2, 70% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (40 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; полученное m/z - 661,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,73 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 2H), 4,40 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,28 (дт, J=13,4, 4,8 Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,58 (т, J=4,5 Гц, 1H), 3,55-3,43 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,65 (дк, J=12,2, 6,1 Гц, 2H), 1,57-1,51 (м, 2H), 1,29-1,12 (м, 3H).

Пример 507: (3*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (50 мг) после хирального разделения, описанного в примере 506, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; полученное m/z - 661,9 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,72 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,57 (т, J=9,8 Гц, 2H), 4,38 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,27 (дт, J=13,3, 4,7 Гц, 1H), 3,74 (дк, J=10,4, 6,7 Гц, 1H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,74-1,56 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 508: 3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

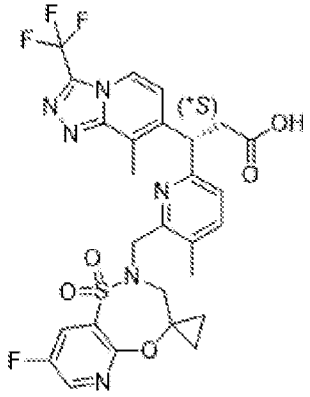


Стадия A: этил 3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,38 мл, 1,95 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 500 мг, 1,18 ммоль), 8'-фтор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 80, 411 мг, 1,68 ммоль) и трифенилфосфина (460 мг, 1,76 ммоль) в THF (13 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 91%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_4N_6O_5S$, 648,2; полученное m/z - 649,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,02-7,85 (м, 2H), 7,44 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,95 (дд, J=8,1, 7,0 Гц, 1H), 4,55-4,33 (м, 2H), 4,13-3,95 (м, 3H), 3,29 (дд, J=16,1, 8,2 Гц, 1H), 2,93-2,74 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,00 (с, 2H), 1,28-1,04 (м, 3H), 0,91-0,88 (м, 2H), 0,82-0,69 (м, 2H).

Стадия B: 3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (700 мг, 1,08 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (10 мл, 10 ммоль) и THF (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько

фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (657 мг, 98%) в виде белой пены. Эту пену дополнительно очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: 50 г 15-40 мкм Merck с зернами неправильной формы, подвижная фаза: 0,4% H_2O, 95% DCM, 5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (537 мг, 80%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; полученное m/z - 621,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 8,30 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,08 (дд, J=15,3, 7,6 Гц, 2H), 4,99 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,80 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,49 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=16,4, 8,1 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=16,4, 6,9 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,28-1,16 (м, 1H), 1,18-1,10 (м, 1H), 0,99-0,90 (м, 1H), 0,76 (дт, J=10,7, 6,3 Гц, 1H).

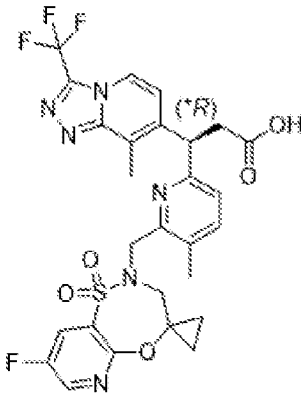
Пример 509: (*S)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 508, 537 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (233 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; полученное m/z - 621,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=6,4, 3,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 5,99 (с, 2H), 4,99 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,58 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,43 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,40 (дд, J=16,4, 8,0 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=16,4, 7,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,26-1,22 (м, 1H), 1,11 (дт, J=11,4, 6,4 Гц, 1H), 0,96 (т, J=6,7 Гц, 1H), 0,73 (дт, J=10,7, 6,6 Гц, 1H).

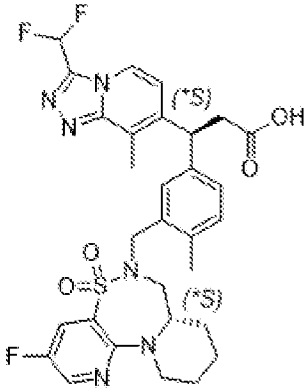
Пример 510: (*R)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый энантиомер (225 мг) после хирального разделения, описанного в примере 509, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; полученное m/z - 621,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,99 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,43 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,40 (дд, J=16,4, 8,0 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=16,4, 6,9 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,29-1,20 (м, 1H), 1,12 (дт, J=11,5, 6,5 Гц, 1H), 0,96 (с, 1H), 0,73 (дт, J=10,7, 6,6 Гц, 1H).

Пример 511: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

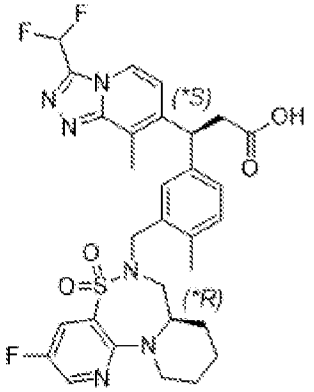


Стадия A: этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,40 мл, 2,04 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (промежуточное соединение 167, 500 мг, 1,24 ммоль), (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 78, 478 мг, 1,76 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (14 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического

растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; полученное m/z - 656,9 $[M]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,12 (м, 2Н), 7,79 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1Н), 7,17-7,07 (м, 3Н), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,93 (дд, J=8,8, 6,9 Гц, 1Н), 4,49-4,39 (м, 2Н), 4,24 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,18-4,03 (м, 4Н), 3,30-3,08 (м, 4Н), 3,01 (дд, J=15,9, 8,8 Гц, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 1,79-1,56 (м, 3Н), 1,58-1,32 (м, 3Н), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Стадия В: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (550 мг, 0,84 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (7,7 мл, 7,7 ммоль) и THF (7,7 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (504 мг, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (с, 1Н), 8,22-8,12 (м, 2Н), 7,80 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1Н), 7,23-7,06 (м, 4Н), 6,92 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 4,96 (дд, J=9,1, 6,6 Гц, 1Н), 4,47-4,34 (м, 2Н), 4,26 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,11 (дт, J=13,4, 5,0 Гц, 1Н), 3,33-3,03 (м, 5Н), 2,77 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 1,77-1,56 (м, 2Н), 1,55-1,31 (м, 3Н).

Пример 512: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6Н-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

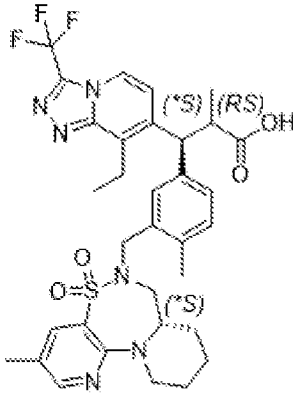


Стадия A: этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,40 мл, 2,04 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (промежуточное соединение 167, 500 мг, 1,24 ммоль), (*S)-3-фтор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 79, 478 мг, 1,76 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (14 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 74%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; полученное m/z - 657,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,10 (м, 2H), 7,75 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 7,19-7,05 (м, 4H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=8,8, 6,9 Гц, 1H), 4,48-4,32 (м, 2H), 4,22-3,96 (м, 5H), 3,24-3,05 (м, 4H), 2,99 (дд, J=15,8, 8,9 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,72-1,48 (м, 2H), 1,46-1,05 (м, 6H).

Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (600 мг, 0,91 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (8,4 мл, 8,4 ммоль) и THF (8,4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; полученное m/z - 629,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,44 (с, 1H), 8,19-8,11 (м, 2H), 7,79 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,25-7,08 (м, 4H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,97 (дд, J=9,1, 6,5 Гц, 1H), 4,50-4,34 (м, 2H), 4,25-4,03 (м, 2H), 3,32-3,02 (м, 5H), 2,78 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,72-1,53 (м, 2H), 1,48-1,20 (м, 3H).

Пример 513: (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



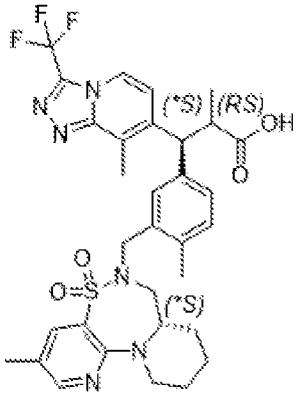
Стадия A: этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,77 мл, 3,91 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 1,00 г, 2,37 ммоль), (*S)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 77, 901 мг, 3,37 ммоль) и трифенилфосфина (923 мг, 3,52 ммоль) в THF (27 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 82%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; полученное m/z - 671,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 2H), 7,07 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=9,0, 6,8 Гц, 1H), 4,53-4,35 (м, 2H), 4,29-3,99 (м, 4H), 3,32-2,96 (м, 5H), 2,84 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,26 (д, J=8,5 Гц, 6H), 1,81-1,60 (м, 3H), 1,59-1,37 (м, 3H), 1,23-1,18 (м, 3H).

Стадия B: этил (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор LDA (2,91 мл, 1 M в гексане/THF, 2,91 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (1,30 г, 1,94 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,24 мл, 3,88

ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 30% DCM/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 11%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,8; полученное m/z - 699,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (150 мг, 0,21 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (2 мл, 2 ммоль) и THF (2 мл), перемешивали при 50°C в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 79%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; полученное m/z - 671,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 2H), 4,51-4,40 (м, 3H), 4,24 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,38-3,17 (м, 6H), 2,26 (д, J=18,9 Гц, 6H), 2,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 1,77-1,60 (м, 3H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,46-1,29 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 6H).

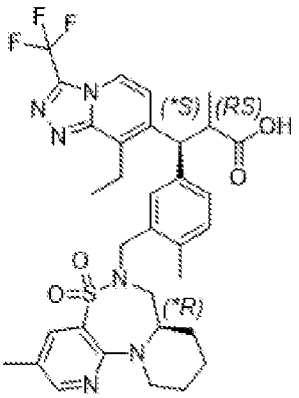
Пример 514: (3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил (3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор LDA (2,91 мл, 1 M в гексане/THF, 2,91 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 513, стадия A, 1,30 г, 1,94 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,24 мл, 3,88 ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 30% DCM/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 15%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; полученное m/z - 685,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (200 мг, 0,29 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (2,7 мл, 2,7 ммоль) и THF (2,7 мл), перемешивали при 50°C в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 79%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 656,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,12 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,15 (д, J=1,4 Гц, 2H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,26 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,19 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,37 (дк, J=11,2, 6,7 Гц, 1H), 3,32-3,19 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,31-2,20 (м, 4H), 1,81-1,63 (м, 1H), 1,58-1,52 (м, 1H), 1,49-1,31 (м, 2H), 1,27 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 515: (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



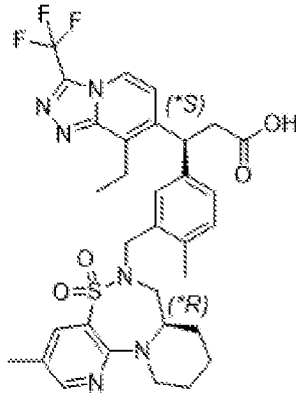
Стадия A: этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,77 мл, 3,91 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 1,00 г, 2,37 ммоль), (*R)-3-метил-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 117, 901 мг, 3,37 ммоль) и трифенилфосфина (923 мг, 3,52 ммоль) в THF (27 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 88%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; полученное m/z - 671,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 7,18-7,04 (м, 3H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95 (дд, J=9,0, 6,8 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 2H), 4,25-3,99 (м, 4H), 3,25-3,06 (м, 4H), 3,00 (дд, J=15,8, 9,1 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,27 (д, J=2,9 Гц, 6H), 1,78-1,55 (м, 3H), 1,54-1,09 (м, 6H).

Стадия B: этил (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор LDA (3,13 мл, 1 M в гексане/THF, 3,13 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (1,40 г, 2,09 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,26 мл, 4,17 ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный

слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (0,05% TFA в воде, 0,05% TFA в ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 21%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,3; полученное m/z - 699,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (250 мг, 0,36 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (3,3 мл, 3,3 ммоль) и THF (3,3 мл), перемешивали при 50°C в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 48%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; полученное m/z - 671,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (с, 2H), 8,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,06-7,98 (м, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 2H), 4,47 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,45-4,35 (м, 2H), 4,34 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,25 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H), 3,39-3,13 (м, 5H), 2,25 (д, J=17,6 Гц, 6H), 1,75-1,63 (м, 1H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,39-1,36 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 5H), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 1H).

Пример 516: (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

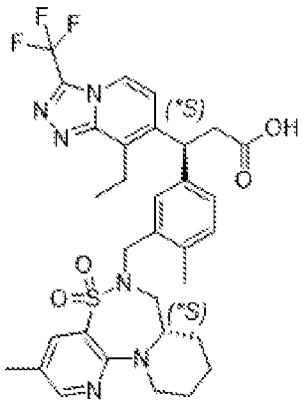


Стадия A: этил (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор LDA (3,13 мл, 1 M в гексане/THF, 3,13 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 515, стадия A, 1,40 г, 2,09 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,26 мл, 4,17 ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (0,05% TFA в воде, 0,05% TFA в ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 5%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; полученное m/z - 685,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (70 мг, 0,1 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (0,9 мл, 0,9 ммоль) и THF (0,9 мл), перемешивали при 50°C в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 49%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,7; полученное m/z - 657,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,51-4,35 (м, 2H), 4,20 (дд, J=14,9, 4,7 Гц, 1H), 4,09 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,39-3,19 (м, 2H), 3,22-3,10 (м, 3H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,05 (с, 1H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,55-1,40 (м, 1H), 1,42-1,23 (м, 4H).

Пример 517: (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

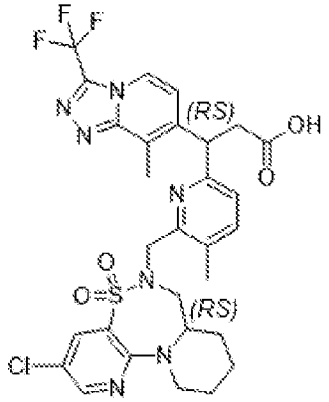


Стадия A: этил (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор LDA (2,91 мл, 1 M в гексане/THF, 2,91 ммоль) при -78°C по каплям добавляли в этил (*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (пример 513, стадия A, 1,30 г, 1,94 ммоль) в THF (25 мл) и перемешивали полученную в результате смесь в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (0,24 мл, 3,88 ммоль) и нагревали полученный раствор до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл x 3). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (0,05% TFA в воде, 0,05% TFA в ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 6%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; полученное m/z - 685,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропаноат (80 мг, 0,12 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (2,7 мл, 2,7 ммоль) и THF (2,7 мл), перемешивали при 50°C в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате такого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке

соединения (39 мг, 45%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; полученное m/z - 657,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,12 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,15 (д, J=1,4 Гц, 2H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,26 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,19 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 3,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,37 (дк, J=11,2, 6,7 Гц, 1H), 3,32-3,19 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,31-2,20 (м, 6H), 1,81-1,63 (м, 1H), 1,56-1,54 (м, 1H), 1,49-1,31 (м, 2H), 1,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H).

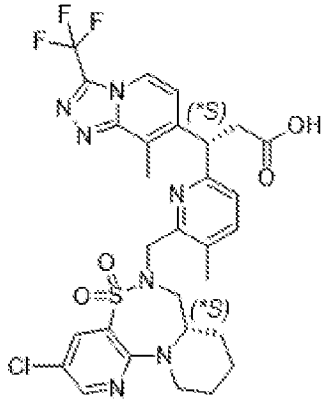
Пример 518: 3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: этил 3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DBAD (303 мг, 1,32 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (пример 33, стадия B, 367 мг, 0,87 ммоль), 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин 5,5-диоксида (промежуточное соединение 152, 300 мг, 1,04 ммоль) и трифенилфосфина (343 мг, 1,31 ммоль) в THF (11 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 91%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}ClF_3N_7O_4S$, 692,2; полученное m/z - 692,2 $[M]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,06-7,97 (м, 2H), 7,44 (дд, J=13,8, 7,8 Гц, 1H), 7,35-7,18 (м, 1H), 7,12 (дд, J=21,0, 7,8 Гц, 1H), 5,05 (к, J=7,2 Гц, 1H), 4,79-4,57 (м, 2H), 4,40-4,24 (м, 2H), 4,20-3,99 (м, 3H), 3,64-3,50 (м, 2H), 3,49-3,30 (м, 2H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,92 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,28 (с, 2H), 1,87-1,68 (м, 3H), 1,72-1,51 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (550 мг, 0,80 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (2,4 мл, 2,4 ммоль) и THF (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (487 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,87 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,3, 1,3 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,48-7,31 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=21,3, 7,8 Гц, 1H), 5,03 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=14,8, 9,9 Гц, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,67-3,22 (м, 4H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,86 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,33 (с, 2H), 2,26 (с, 1H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 2H).

Пример 519: (*S)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



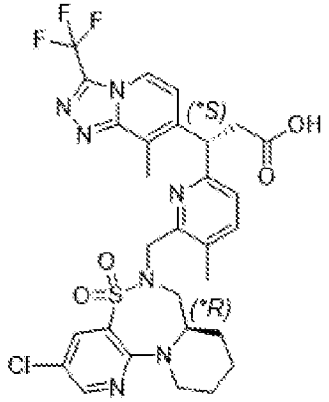
Смесь 4 диастереомеров 3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 518, 487 мг) разделяли двумя методами хирального разделения. Смесь 4 диастереомеров сначала подвергали хиральному разделению методом VII: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением примера 519 и примера 520 и смеси двух оставшихся диастереомеров (пример 521 и пример 522). Смесь примера 521 и примера 522 последовательно разделяли,

используя хиральное разделение методом VIII: хиральная СФХ (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% EtOH) с получением примера 521 и примера 522. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения приведены ниже в таблице 6. Когда стереохимическая конфигурация записана, например, как (*S, *R), первая конфигурация (*S) соответствует конфигурации на 3 пропановом атоме углерода, а вторая конфигурация (*R) соответствует стереохимии в сультаме. Характеристики (*S)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 519, 92 мг) приведены ниже: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,75 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,64 (дт, J=9,7, 5,2 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 3,64-3,47 (м, 3H), 3,35 (дт, J=13,8, 7,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=16,5, 6,6 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,77 (дт, J=9,9, 6,0 Гц, 3H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,49 (д, J=17,6 Гц, 1H), 1,27-1,21 (м, 1H).

Таблица 6. Метод хирального разделения, порядок элюирования и стереохимические обозначения для примеров 519-522

Пример №	Метод хирального разделения/порядок элюирования	Конфигурация
519	Метод VII, второе элюирование	(*S, *S)
520	Метод VII, третье элюирование	(*S, *R)
521	Метод VIII, первое элюирование	(*R, *S)
522	Метод VIII, второе элюирование	(*R, *R)

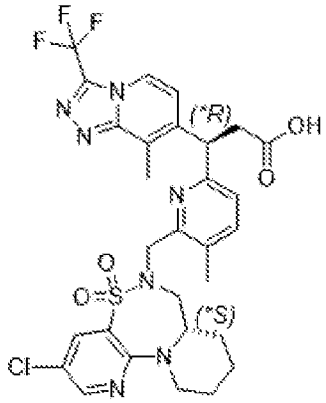
Пример 520: (*S)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (124 мг) получали так, как описано в примере 519 и таблице 6. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H),

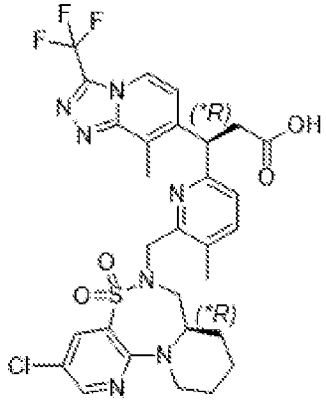
7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,72 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,61 (дк, J=13,9, 4,5 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 2H), 3,58-3,37 (м, 3H), 3,29 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=16,5, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,76 (тд, J=10,4, 4,7 Гц, 2H), 1,54 (h, J=7,7, 6,9 Гц, 1H), 1,45 (тт, J=10,8, 5,9 Гц, 2H), 1,27-1,20 (м, 1H).

Пример 521: (*R)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (75 мг) получали так, как описано в примере 519 и таблице 6. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,72 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=11,4, 5,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,4, 3,3 Гц, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,33 (дт, J=13,8, 7,0 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=16,2, 7,4 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,61 (дд, J=13,8, 6,7 Гц, 1H), 1,54 (дд, J=9,0, 4,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 1H), 0,99 (д, J=5,9 Гц, 1H).

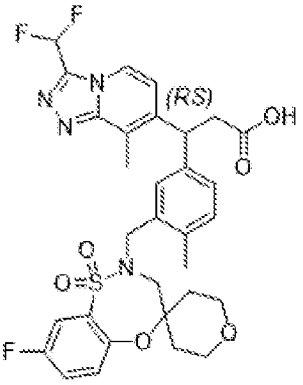
Пример 522: (*R)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (141 мг) получали так, как описано в примере 519 и таблице 6. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; полученное m/z - 664,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,02-7,93 (м, 2H),

7,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,71 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 4,30 (дт, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,52 (т, J=13,0 Гц, 1H), 3,42-3,28 (м, 2H), 3,01 (дд, J=16,2, 7,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,69 (тд, J=10,8, 6,4 Гц, 1H), 1,51 (дд, J=13,1, 6,4 Гц, 1H), 1,41 (дд, J=9,0, 4,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 1H), 0,96 (д, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 523: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

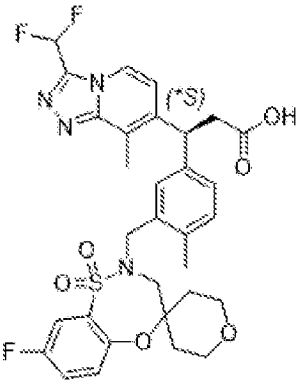


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (DBAD, 368 мг, 1,56 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 421 мг, 1,04 ммоль), 8-фтор-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран] 1,1-диоксида (промежуточное соединение 165, 300 мг, 1,04 ммоль) и трифенилфосфина (411 мг, 1,57 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, 97%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{35}F_3N_4O_6S$, 672,7; полученное m/z - 673,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 3H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,85 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=8,7, 7,1 Гц, 1H), 4,50 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,13-4,01 (м, 3H), 3,66 (т, J=11,3 Гц, 2H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,14 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=15,9, 8,7 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,42-1,32 (м, 2H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-

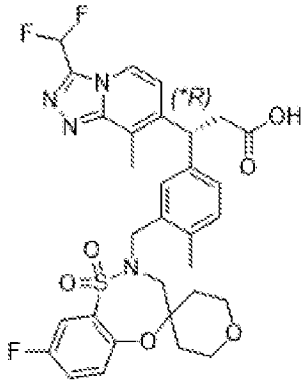
(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (680 мг, 1,01 ммоль), 1 М водного раствора NaOH (3 мл, 3 ммоль) и THF (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (624 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,87 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,53 (тд, J=7,2, 2,2 Гц, 2H), 7,25-7,09 (м, 6H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,64 (к, J=10,3 Гц, 2H), 3,50 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,20 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=16,0, 8,4 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,61 (т, J=11,8 Гц, 2H).

Пример 524: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



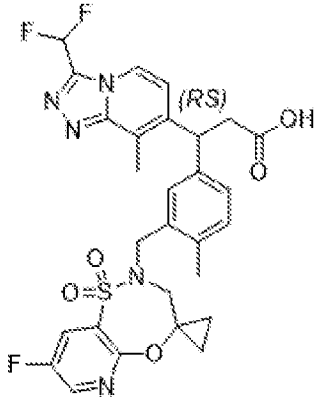
Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 523, 624 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: этилпиридин, 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH), после этого - посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (261 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 3H), 7,19-7,05 (м, 3H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,53 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,75-3,59 (м, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,47 (с, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,14 (дд, J=15,8, 8,3 Гц, 2H), 2,98 (дд, J=15,7, 7,4 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,64 (д, J=14,1 Гц, 1H), 1,58 (д, J=14,3 Гц, 1H).

Пример 525: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (258 мг) после хирального разделения, описанного в примере 524, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 4H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,56 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,46 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=15,9, 9,2 Гц, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,16 (дд, J=15,7, 8,4 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=15,4, 7,0 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,65 (д, J=14,1 Гц, 1H), 1,57 (д, J=14,4 Гц, 1H).

Пример 526: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

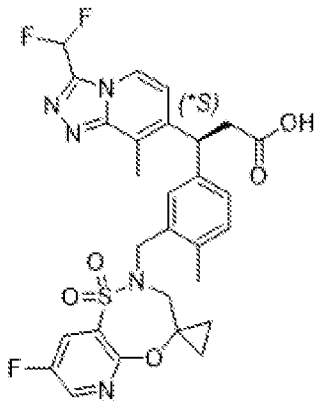


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (437 мг, 1,86 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,23 ммоль), 8'-фтор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 80, 303 мг, 1,24 ммоль) и трифенилфосфина (488 мг, 1,86 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали

несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; полученное m/z - 630,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,5, 3,1 Гц, 1H), 7,21-7,08 (м, 2H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,90 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,07 (дк, J=14,2, 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,11 (дд, J=15,8, 7,3 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=15,9, 8,4 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,22-1,08 (м, 5H), 0,57-0,45 (м, 2H).

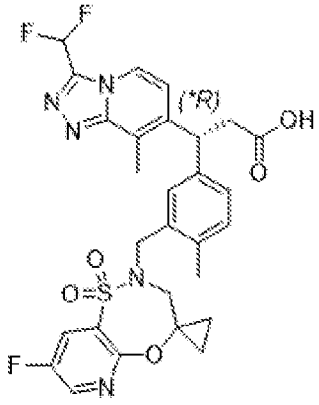
Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (780 мг, 1,24 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (12,4 мл, 12,4 ммоль) и THF (12,4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (737 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; полученное m/z - 602,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 7,04 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,08 (дд, J=15,9, 7,0 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=15,9, 8,4 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (с, 1H), 0,51 (с, 2H).

Пример 527: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 526, 737 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: этилпиридин, 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH), после этого - посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (309 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; полученное m/z - 602,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=6,3, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=30,3 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,16 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=16,0, 8,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,13 (дт, J=9,6, 5,1 Гц, 1H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,49-0,44 (м, 2H).

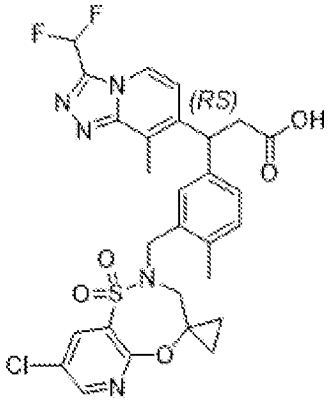
Пример 528: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (307 мг) после хирального разделения, описанного в примере 527, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; полученное m/z - 602,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=6,3, 3,0 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,83 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,36 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,16 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,29 (с, 3H),

1,16-1,10 (м, 2H), 0,55-0,43 (м, 2H).

Пример 529: 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

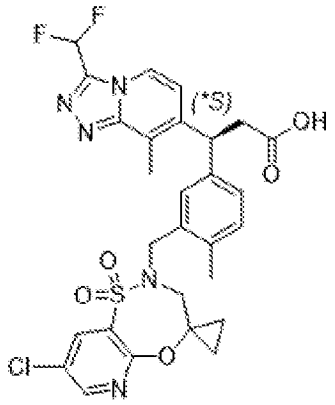


Стадия A: этил 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (1,12 г, 4,87 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 1,21 г, 3,00 ммоль), 8'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 96, 900 мг, 3,45 ммоль) и трифенилфосфина (1,28 г, 4,89 ммоль) в THF (45 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 93%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 646,1; полученное m/z - 646,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,16-4,07 (м, 2H), 4,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,14 (дд, J=15,9, 7,3 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,25-1,14 (м, 4H), 0,62-0,52 (м, 2H).

Стадия B: 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (500 мг, 0,77 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (3 мл, 3 ммоль) и THF (4

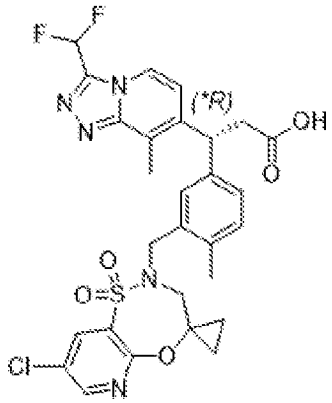
мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 63%) в виде масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; полученное m/z - 618,1 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,18 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=16,0, 8,5 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,15-1,05 (м, 2H), 0,58-0,48 (м, 2H).

Пример 530: (*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



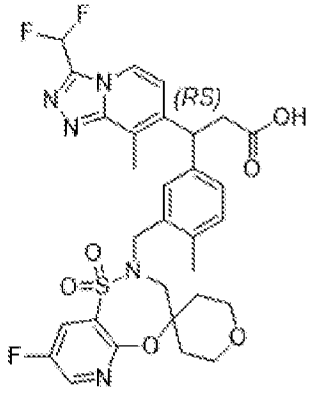
Смесь изомеров 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 529, 300 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (150 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; полученное m/z - 618,1 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 4H), 6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,56 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,47 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=16,0, 8,6 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,17-1,02 (м, 2H), 0,58-0,45 (м, 2H).

Пример 531: (*R)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (150 мг) после хирального разделения, описанного в примере 530, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; полученное m/z - 618,1 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,03 (м, 4H), 6,81 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,47 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,13 (дт, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 1,07 (дт, J=12,0, 5,3 Гц, 1H), 0,55-0,50 (м, 2H).

Пример 532: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.

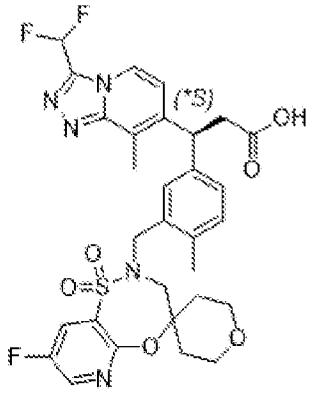


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат. Ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (206 мг, 1,30 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 350 мг, 0,87 ммоль), 8'-фтор-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 166, 300 мг, 1,04 ммоль) и трифенилфосфина (341 мг, 1,30 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым

раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 94%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,7; полученное m/z - 674,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропаноат (600 мг, 0,89 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (3,6 мл, 3,6 ммоль), THF (4,4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 646,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=6,3, 3,1 Гц, 1H), 7,23-7,07 (м, 4H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,53 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,94 (кд, J=11,9, 6,0 Гц, 2H), 3,66-3,59 (м, 1H), 3,50 (д, J=44,8 Гц, 4H), 3,17 (дд, J=15,9, 8,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,9, 7,5 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,61 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,38-1,32 (м, 1H).

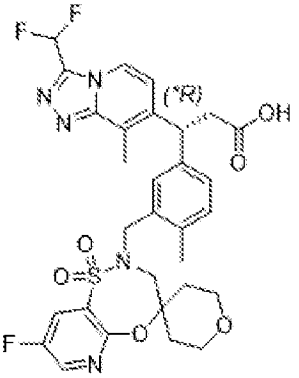
Пример 533: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

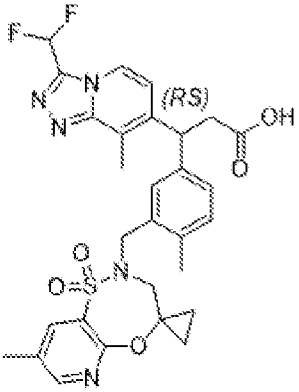
b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты (пример 532, 550 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (233 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 646,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,15-6,96 (м, 4H), 6,77 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=9,4, 6,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,60 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,46 (с, 5H), 3,04 (дд, J=15,6, 9,7 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=15,8, 6,0 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,39 (с, 1H), 1,20-1,11 (м, 1H).

Пример 534: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (228 мг) после хирального разделения, описанного в примере 533, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 646,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26-7,02 (м, 4H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=8,9, 6,7 Гц, 1H), 4,58 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,02-3,89 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 3H), 3,16 (дд, J=15,8, 9,0 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=15,8, 6,7 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,50 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,31 (с, 1H), 1,31-1,19 (м, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 535: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

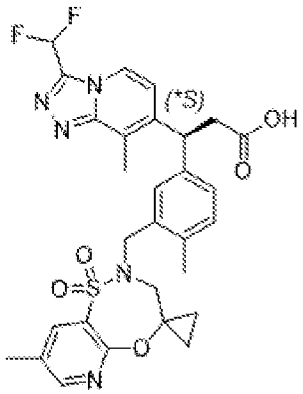


Стадия A: этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,40 мл, 2,04 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,24 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 423 мг, 1,76 ммоль) и трифенилфосфина (482 мг, 1,84 ммоль) в THF (14 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,7; полученное m/z - 626,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 3H), 6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,10 (дд, J=15,9, 7,3 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=15,8, 8,5 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,98 (д, J=1,2 Гц, 2H), 1,19-1,13 (м, 3H), 0,53-0,42 (м, 2H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат (770 мг, 1,23 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (11,3 мл, 11,3 ммоль) и THF (11,3 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; полученное m/z - 598,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,17-7,05 (м, 3H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,31 (д, J=2,6 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=15,9, 7,0 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,12-0,99 (м, 1H), 1,05 (с, 1H),

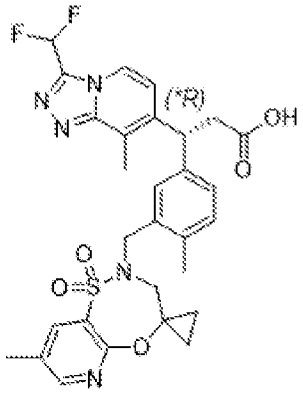
0,46 (с, 2H).

Пример 536: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 535, 720 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (349 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; полученное m/z - 598,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,21-8,04 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,18 (д, J=39,6 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 7,05 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,59 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=15,8, 7,2 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=15,8, 8,5 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,16-0,96 (м, 3H), 0,50 (дт, J=10,4, 6,1 Гц, 1H), 0,43 (дт, J=10,6, 6,1 Гц, 1H).

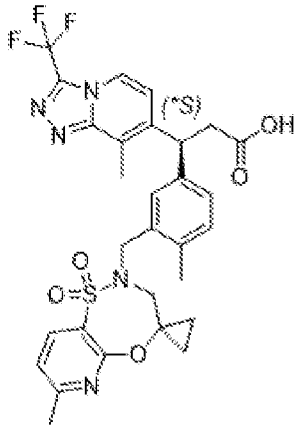
Пример 537: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (339 мг) после хирального разделения, описанного в примере 536, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; полученное m/z - 598,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,21-8,03 (м, 2H), 7,28-7,12 (м, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,05 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H),

6,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,37 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,59 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,13 (дд, J=15,8, 7,2 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=15,8, 8,4 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,08-0,97 (м, 2H), 0,54-0,39 (м, 2H).

Пример 538: (*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

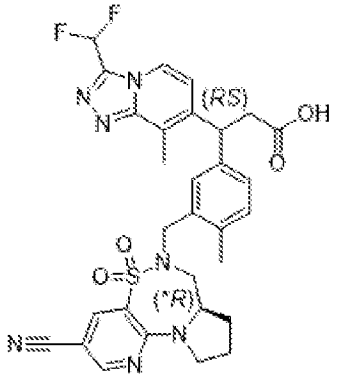


Стадия A: этил (*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DBAD (304 мг, 1,32 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил (*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 26, 350 мг, 0,83 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 423 мг, 1,76 ммоль) и трифенилфосфина (349 мг, 1,33 ммоль) в THF (12 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-6,99 (м, 4H), 6,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,07 (дк, J=21,5, 7,1 Гц, 3H), 3,51 (к, J=15,1, 14,6 Гц, 2H), 3,12 (дд, J=15,9, 7,1 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=15,9, 8,6 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,27-1,08 (м, 6H), 0,64-0,49 (м, 2H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (530 мг, 0,82 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (7,6 мл, 7,6 ммоль) и THF (7,6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (483 мг, 95%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,6; полученное m/z - 616,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 3H), 7,06 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,97 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,35 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,18 (дд, J=16,1, 7,0 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=16,1, 8,6 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,15 (дт, J=12,2, 6,3 Гц, 1H), 1,02 (дт, J=11,7, 6,2 Гц, 1H), 0,56-0,50 (м, 1H), 0,48-0,40 (м, 1H).

Пример 539: 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

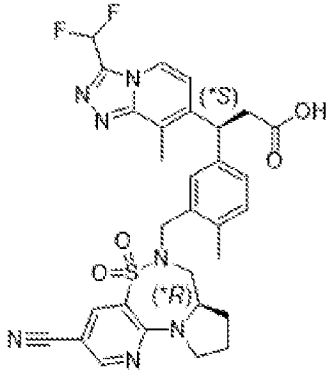


Стадия A: этил 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DBAD (453 мг, 1,97 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,24 ммоль), (*R)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 87, 4022 мг, 1,52 ммоль) и трифенилфосфина (521 мг, 1,99 ммоль) в THF (18 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 93%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; полученное m/z - 649,6 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,83 (дд, J=7,3, 6,2 Гц, 1H), 4,96-4,83 (м, 2H), 4,52 (дд, J=14,7, 6,0 Гц, 1H), 4,09 (дк, J=19,7, 7,2 Гц, 4H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,11 (дт, J=15,8, 6,9 Гц, 1H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,81 (д, J=2,1 Гц, 3H), 2,26 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,04 (с, 1H), 1,57-1,52 (м, 1H), 1,33-1,14 (м, 5H).

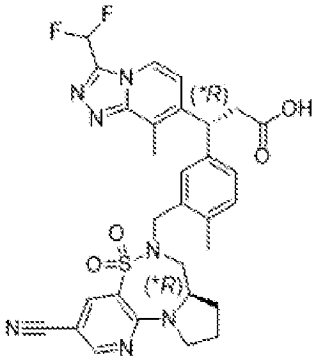
Стадия B: 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (750 мг, 1,15 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (10,6 мл, 10,6 ммоль) и THF (10,6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (692 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 621,6 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26-8,15 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,20-7,08 (м, 3H), 6,93 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,00-4,82 (м, 2H), 4,53 (дд, J=14,8, 2,8 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=14,8, 4,4 Гц, 1H), 3,72 (дт, J=8,8, 4,6 Гц, 2H), 3,51-3,33 (м, 1H), 3,19 (дт, J=15,9, 7,0 Гц, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,76 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,27 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H).

Пример 540: (*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



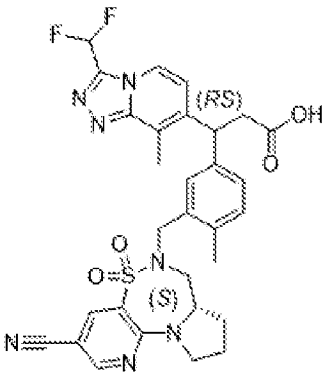
Смесь изомеров 3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 539, 692 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (330 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 621,6 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=8,9, 6,7 Гц, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,53 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,10 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=8,5, 4,8 Гц, 2H), 3,36 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=15,9, 6,7 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=15,9, 9,0 Гц, 1H), 2,87 (к, J=13,0, 12,4 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,58-1,50 (м, 1H).

Пример 541: (*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (330 мг) после хирального разделения, описанного в примере 540, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 621,6 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,98-4,86 (м, 2H), 4,52 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,34 (с, 3H), 4,11 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,45 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=16,0, 6,6 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=15,9, 9,0 Гц, 1H), 2,88 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 1H).

Пример 542: 3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

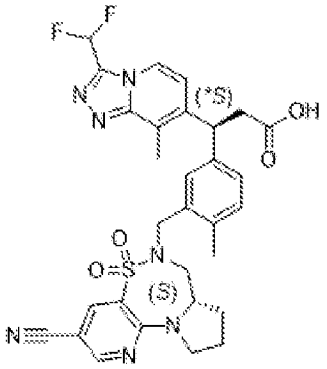


Стадия A: этил 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DBAD (453 мг, 1,97 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 500 мг, 1,24 ммоль), (*S)-6,7,7a,8,9,10-гексагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-3-карбонитрил 5,5-диоксида (промежуточное соединение 88, 402 мг, 1,52 ммоль) и трифенилфосфина (521 мг, 1,99 ммоль) в THF (18 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 98%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; полученное m/z - 650,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,17-7,02 (м, 3H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,95-4,81 (м, 2H), 4,51 (дд, J=14,6, 5,7 Гц, 1H), 4,16-3,98 (м, 4H), 3,77-2,98 (м, 2H), 3,11 (дт, J=15,8, 6,8 Гц, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,86-2,74 (м, 4H), 2,25 (д, J=5,7 Гц, 3H), 2,14-2,00 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,16 (тд, J=7,1, 2,2 Гц, 3H).

Стадия B: 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (790 мг, 1,22 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (11 мл, 11 ммоль) и THF (11 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и

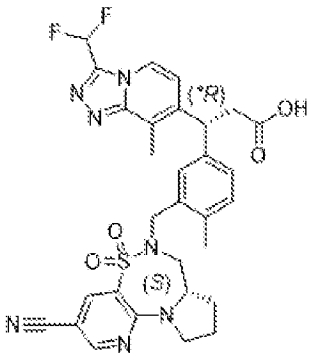
солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 621,6 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 2H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19-7,03 (м, 3H), 6,90 (т, J=7,7 Гц, 2H), 4,97-4,81 (м, 2H), 4,51 (дд, J=14,8, 3,4 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=14,8, 5,2 Гц, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,87 (к, J=12,3 Гц, 1H), 2,74 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,25 (д, J=5,6 Гц, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,86-1,67 (м, 1H), 1,58-1,53 (м, 1H).

Пример 543: (*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



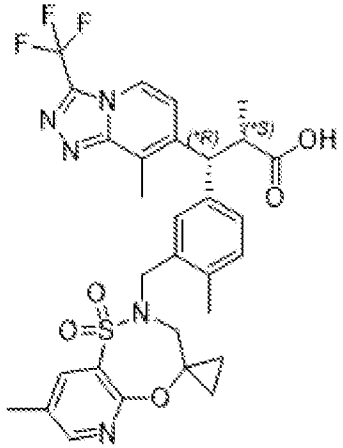
Смесь 3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 542, 730 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 40% CO_2, 60% MeOH (0,6% муравьиная кислота)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (367 мг) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 622,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 3H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,98-4,86 (м, 2H), 4,52 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,18 (дд, J=16,0, 6,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=16,0, 9,0 Гц, 1H), 2,88 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (дт, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,62-1,57 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H).

Пример 544: (*R)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый диастереомер (365 мг) после хирального разделения, описанного в примере 543, был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; полученное m/z - 622,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,52 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,10 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,37 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,03 (д, J=16,9 Гц, 1H), 2,87 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,21 (с, 1H).

Пример 545: (2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

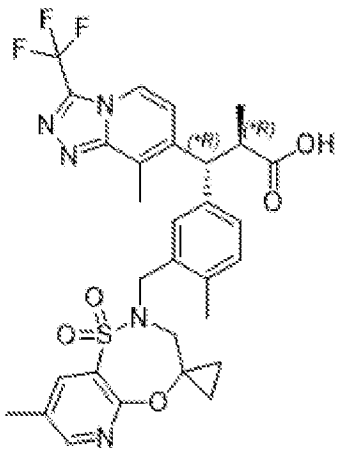


Стадия A: Этил (2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,06 мл, 0,31 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь метил- (2*S,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 175, 80 мг, 0,19 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 65 мг, 0,27 ммоль) и трифенилфосфина (74 мг, 0,28 ммоль) в THF (2,2 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате

этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 82%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; полученное m/z - 644,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (100 мг, 0,16 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (1,4 мл, 1,4 ммоль), THF (1,4 мл) и этанол (0,1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, 99%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; полученное m/z - 630,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,10-8,02 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,46 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,54 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,47 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,35 (дк, J=11,3, 6,8 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,20-1,11 (м, 2H), 0,52 (с, 2H).

Пример 546: (2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

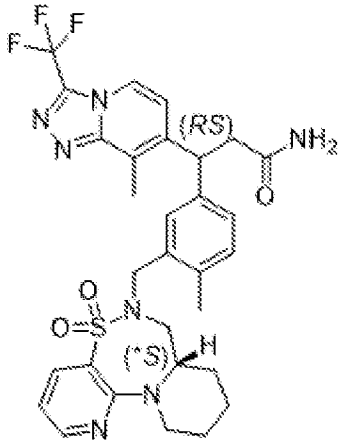


Стадия A: этил (2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,06 мл, 0,31 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь метил (2*R,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 176, 50 мг, 0,12 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 40 мг, 0,17 ммоль) и трифенилфосфина (46 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду. Двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 92%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил (2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (70 мг, 0,11 ммоль), 1 M водный раствор NaOH (1,0 мл, 1,4 ммоль) и THF (1,0 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 69%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; полученное m/z - 630,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 11,13 (с, 1H), 8,24 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,63 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 2H), 3,61 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,47 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,35 (дк, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 5H), 0,65-0,56 (м, 2H).

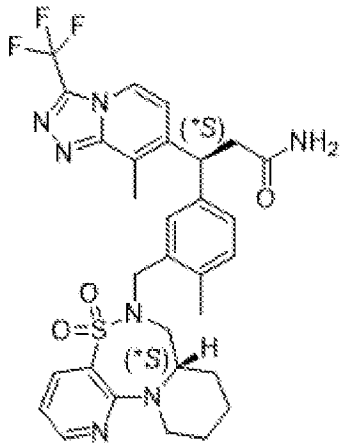
Пример 547: 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамид.



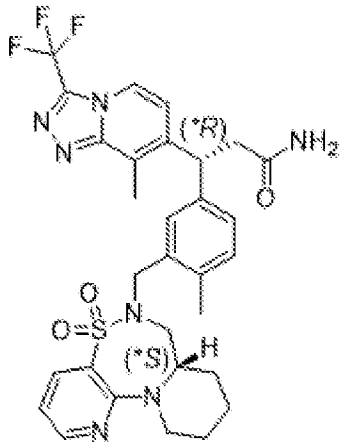
В раствор 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 289, 100 мг, 0,16 ммоль) в DCM (3 мл) последовательно добавляли гидроксид аммония (17 мг, 0,48 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимида гидрохлорид (93 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разделяли между EtOAc и водой (по 25 мл каждого). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 90%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; полученное m/z - 628,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,00-7,89 (м, 2H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,50 (дк, J=14,0, 4,7 Гц, 1H), 4,41 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,25 (дт, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,16 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,29 (дд, J=13,2, 3,8 Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,99 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1H), 2,83-2,75 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,77-1,61 (м, 2H), 1,56-1,38 (м, 3H).

Пример 548: (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамид.



Смесь 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида (пример 547, 85 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% iPOH(0,3% $iPrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (32 мг, 32%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; полученное m/z - 628,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1} H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,00-7,89 (м, 2H), 7,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 4,41 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,25 (дт, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,16 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,29 (дд, J=13,3, 3,8 Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,99 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,75-1,55 (м, 2H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,46-1,39 (м, 1H), 0,84-0,78 (м, 2H).

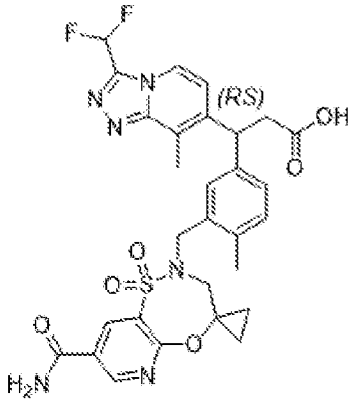
Пример 549: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамид.



Смесь 3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида (пример 547, 85 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% iPOH(0,3% $iPrNH_2$)) с получением двух диастереомеров.

Второй элюируемый диастереомер (36 мг, 36%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; полученное m/z - 628,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1} H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ^{1} H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (дд, J=4,6, 1,9 Гц, 1H), 8,09-7,99 (м, 2H), 7,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,93-6,82 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,03 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,51-4,58 (м, 1H), 4,48 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,35-4,22 (м, 2H), 3,33-3,20 (м, 3H), 3,05 (дд, J=15,0, 7,3 Гц, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,78-1,63 (м, 1H), 1,59-1,37 (м, 2H), 0,90 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 551: 3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



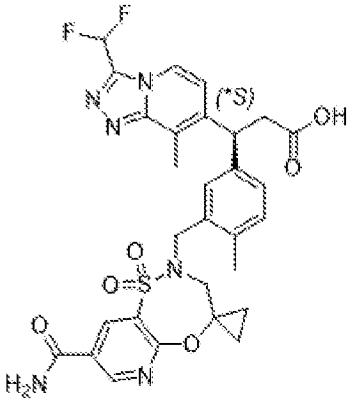
Стадия A: этил 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (1,12 г, 4,87 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь этил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)пропаноата (пример 28, стадия C, 1,21 г, 3,00 ммоль), 8'-хлор-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 96, 900 мг, 3,45 ммоль) и трифенилфосфина (1,28 г, 4,89 ммоль) в THF (45 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 93%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 645,2; полученное m/z - 646,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,16-4,07 (м, 2H), 4,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,14 (дд, J=15,9, 7,3 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=15,9, 8,5 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 1H), 1,25-1,14 (м, 4H), 0,62-0,52 (м, 2H).

Стадия B: этил 3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Смесь, содержащую этил 3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (1,0 г, 1,55 ммоль), цианид цинка (482 мг, 4,11 ммоль), порошок цинка (677 мг, 10,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (318 мг, 0,35 ммоль), дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин (421 мг, 0,88 ммоль) и DMA (51,3 мл), дегазировали путем барботирования азота через реакционную смесь в течение 15 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 61%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_6O_5S$, 636,2; полученное m/z - 637,2 $[M]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,83 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,13 (дд, J=15,8, 7,4 Гц, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,07 (д, J=19,1 Гц, 2H), 1,33-1,03 (м, 4H), 0,73-0,64 (м, 2H).

Стадия C: 3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую этил 3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (600 мг, 0,94 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (2,6 мл, 2,6 ммоль), THF (5,3 мл) и этанол (0,2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (355 мг, 60%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1} H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,91 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,80-6,68 (м, 3H), 4,70-4,62 (м, 1H), 4,49-4,36 (м, 2H), 4,17 (с, 4H), 3,22 (д, J=3,7 Гц, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,51 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,96 (д, J=4,6 Гц, 2H), 0,41-0,31

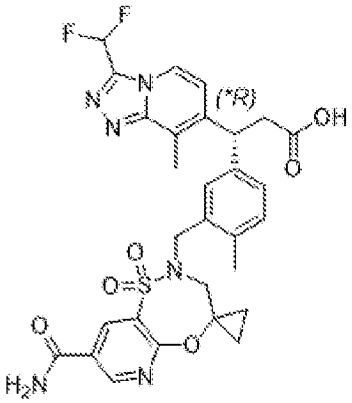
(м, 2H), 0,00 (д, J=3,7 Гц, 2H).

Пример 552: (*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 551, 344 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый диастереомер (156 мг, 26%) был обозначен (*S). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1} H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,18 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,11 (к, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (к, J=2,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 3H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,12-6,93 (м, 4H), 4,75-4,62 (м, 1H), 3,49 (д, J=3,9 Гц, 2H), 3,44-3,31 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,81-2,73 (м, 3H), 2,30-2,17 (м, 3H), 0,63 (т, J=4,0 Гц, 2H), 0,28 (д, J=4,1 Гц, 2H).

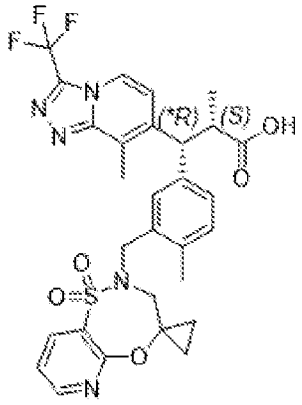
Пример 553: (*R)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь 3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 551, 344 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм,

подвижная фаза: 45% CO_2, 55% EtOH) с получением двух диастереомеров. Второй элюируемый диастереомер (158 мг, 27%) был обозначен (*R). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; полученное m/z - 627,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ^{1} Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,10 (к, J=3,3, 2,9 Гц, 1Н), 8,01 (к, J=3,8, 3,3 Гц, 1Н), 7,39-7,29 (м, 3Н), 7,07-6,95 (м, 3Н), 4,76-4,63 (м, 2Н), 3,49 (д, J=4,3 Гц, 2Н), 3,42-3,30 (м, 3Н), 3,12 (дд, J=15,7, 6,9 Гц, 1Н), 2,99 (дд, J=15,6, 8,4 Гц, 1Н), 2,81-2,72 (м, 3Н), 2,26-2,18 (м, 3Н), 1,28-1,17 (м, 2Н), 0,63 (с, 2Н), 0,28 (д, J=5,3 Гц, 2Н).

Пример 554: (2S,3*R)-3-(3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота.

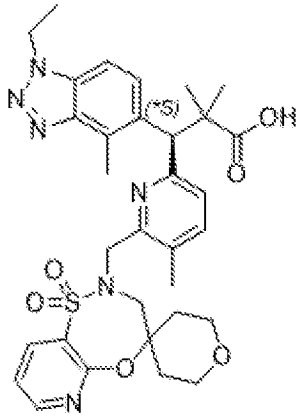


Стадия А: метил (2S,3*R))-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Диизопропил азодикарбоксилат (0,13 мл, 0,66 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь метил-(2*S,3*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 175, 168 мг, 0,40 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 136 мг, 0,60 ммоль) и трифенилфосфина (155 мг, 0,60 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли этилацетат и воду и разделяли двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органические фракции сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; полученное m/z - 630,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1Н), 7,27-7,09 (м, 4Н), 4,47 (д, J=11,5 Гц, 1Н), 4,38-4,27 (м, 2Н), 3,59 (д, J=15,3 Гц, 1Н), 3,52 (с, 3Н), 3,50-3,43 (м, 1Н), 3,35 (дк, J=11,4, 6,8 Гц, 1Н), 2,78 (с, 2Н), 2,26

(с, 3H), 1,28-1,15 (м, 6H), 0,62-0,55 (м, 2H).

Стадия B: (2S,3*R)-3-(3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановая кислота. Смесь, содержащую метил (2S,3*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (240 мг, 0,38 ммоль), 1 М водный раствор NaOH (3,5 мл, 3,5 ммоль), этанол (0,10 мл) и THF (3,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли этилацетат и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 96%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; полученное m/z - 616,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,21 (с, 2H), 8,45 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 3H), 4,46 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 1H), 3,57 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,48 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,36 (дк, J=11,3, 6,8 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,17 (к, J=5,7, 4,4 Гц, 3H), 0,58-0,52 (м, 2H), 0,00 (с, 2H).

Пример 555: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Стадия A: метил (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 168, 150 мг, 0,38 ммоль), 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 126 мг, 0,47 ммоль) и трифенилфосфина (158 мг, 0,60

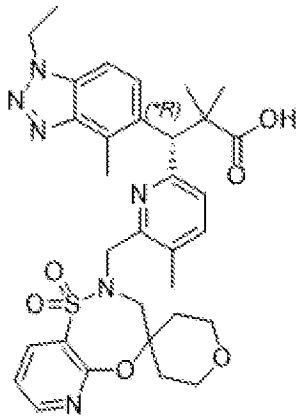
ммоль) в THF (4 мл) и DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (139 мг, 0,61 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 61%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Гидроксид лития (111 мг, 4,62 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (3 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 6. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 55%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; полученное m/z - 635,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ d 11,52 (с, 1H), 8,59 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,73 (д, J=2,6 Гц, 2H), 4,64 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,07 (т, J=11,6 Гц, 2H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,78 (тд, J=11,9, 4,3 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,70 (т, J=11,1 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Стадия C: (*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Смесь (R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (80 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (25 мг, 17%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; полученное m/z - 635,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,60 (т, J=16,4 Гц, 0H), 4,58-4,48 (м, 2H), 4,11-

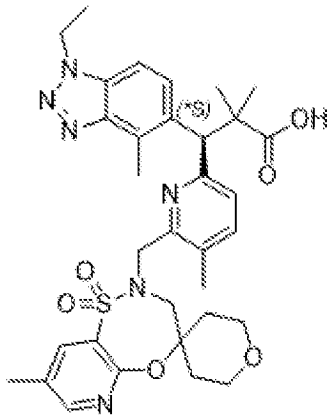
3,95 (м, 2H), 3,73-3,62 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,68 (с, 2H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,50 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,30 (д, J=7,7 Гц, 6H).

Пример 556: (*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (28 мг, 19%) после хирального разделения, описанного в примере 555, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; полученное m/z - 635,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,58-4,49 (м, 2H), 4,11-3,95 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,69-3,63 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,75-1,57 (м, 4H), 1,50 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,30 (д, J=13,7 Гц, 6H).

Пример 557: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: метил (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 168, 170 мг, 0,43 ммоль), 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 150 мг, 0,53 ммоль)

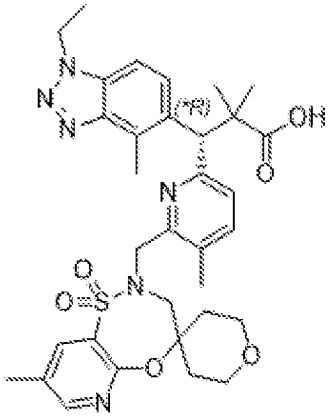
и трифенилфосфина (179 мг, 0,68 ммоль) в THF (5 мл) и DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (158 мг, 0,69 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 88%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{42}N_6O_6S$, 662,3; полученное m/z - 663,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (181 мг, 7,54 ммоль) добавляли в раствор метил (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (250 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 6. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 90%) в виде белой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь (R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (220 мг) разделяли посредством хиральной СФХ ((неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% EtOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (54 мг, 22%) был обозначен (*S), и его дополнительно очищали с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: градиентное элюирование от 65% $HCOONH_4$, 0,6 г/л, pH=3,5, 35% ACN до 25% $HCOONH_4$, 0,6 г/л, pH=3,5, 75% ACN), после этого - еще раз с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: градиентное элюирование от 75% NH_4HCO_3, 0,2%, 25% ACN до 35% NH_4HCO_3, 0,2%, 65% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 9%): МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,49 (дд, J=15,0, 8,4 Гц, 2H), 7,28 (д,

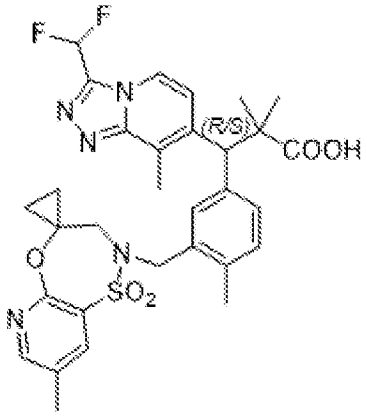
J=9,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,66-4,56 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,79-3,68 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2,41 (д, J=29,1 Гц, 6H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,58 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 558: (*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (54 мг, 22%) после хирального разделения, описанного в примере 557, был обозначен (*R), и его дополнительно очищали с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм 30 x 150 мм, подвижная фаза: градиентное элюирование от 65% $HCOONH_4$, 0,6 г/л, pH=3,5, 35% ACN до 25% $HCOONH_4$, 0,6 г/л, pH=3,5, 75% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 18%). МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; полученное m/z - 649,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,48 (дд, J=22,4, 8,4 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,61 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 4,13-4,04 (м, 2H), 3,80-3,68 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,80-1,64 (м, 4H), 1,57 (д, J=14,7 Гц, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 559: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

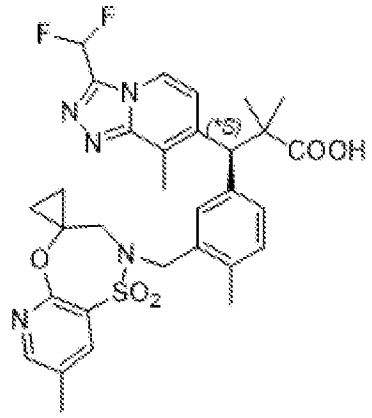


Стадия A: метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил 3-(3-

(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 2,0 г, 4,8 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 1,5 г, 6,0 ммоль) и трифенилфосфина (1,8 г, 7,1 ммоль) в THF (133 мл) и DMF (13 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (1,9 г, 7,9 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_5S$, 639,2; полученное m/z - 640,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Гидроксид лития (0,83 г, 19,7 ммоль) добавляли в раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (2,9 г, 3,9 ммоль) в MeOH (25 мл) и воде (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 3-4. Добавляли EtOAc и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$.

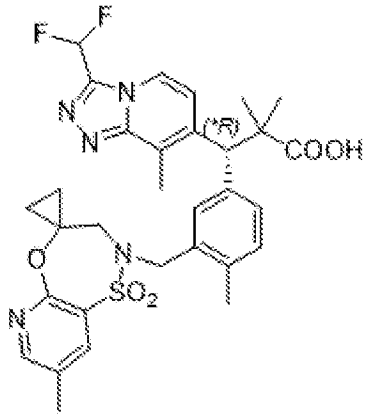
Пример 560: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

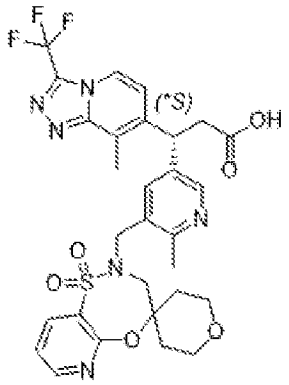
b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 559, 2,5 г) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 2×25 см, подвижная фаза: 20% MeOH (0,1% DEA), 80% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (1,17 г, 47%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,26-8,22 (м, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,32-7,09 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,57-3,40 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18-1,09 (м, 2H), 0,49-0,37 (м, 2H).

Пример 561: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (1,19 г, 48%) после хирального разделения, описанного в примере 560, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,28-8,22 (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,34-7,10 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,36-4,19 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,18-1,11 (м, 2H), 0,50-0,37 (м, 2H).

Пример 562: (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

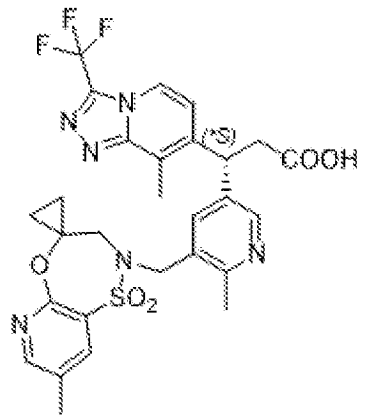


Стадия A: этил (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор этил (*S)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 173, 200 мг, 0,47 ммоль); 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 158 мг, 0,58 ммоль) и трифенилфосфина (198 мг, 0,75 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (175 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 6,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,13-3,99 (м, 4H), 3,64 (дт, J=21,3, 10,6 Гц, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,17 (дд, J=16,0, 7,3 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=16,1, 8,5 Гц, 1H), 2,84 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,66-1,48 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Раствор гидроксида натрия (1 М, 4,1 мл, 4,1 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (300 мг, 0,45 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 97%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; полученное m/z - 647,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,01 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,99 (тт, J=9,2, 3,4 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,19 (дд, J=16,0, 7,8 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=16,0, 7,6 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,55-1,50 (м, 2H).

Пример 563: (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

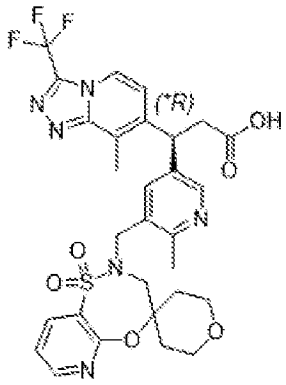


Стадия A: этил (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. Раствор этил (*S)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 173, 250 мг, 0,59 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 175 мг, 0,73 ммоль) и трифенилфосфина (247 мг, 0,94 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (218 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,06-7,99 (м, 2H), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,51 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,13 (дд, J=16,1, 7,4 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=16,1, 8,3 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,25-1,10 (м, 5H), 0,65-0,56 (м, 2H).

Стадия B: (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. Раствор гидроксида натрия (1 M, 5,4 мл, 5,4 ммоль) добавляли в раствор этил (*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (380 мг, 0,59 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с

получением указанного в заголовке соединения (359 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 2H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,00 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,17 (дд, J=16,1, 7,8 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=16,0, 7,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (д, J=19,1 Гц, 6H), 1,14 (с, 2H), 0,58 (к, J=5,7, 4,6 Гц, 2H).

Пример 564: (*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

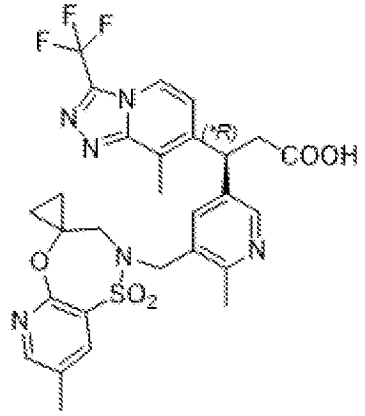


Стадия A: этил (*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор этил (*R)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 172, 205 мг, 0,49 ммоль), 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 36, 162 мг, 0,60 ммоль) и трифенилфосфина (203 мг, 0,77 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (179 мг, 0,78 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,96 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,09-3,94 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 3H), 3,47 (с, 1H), 3,15 (дд, J=16,1, 7,3 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=16,1, 8,5 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,98 (с, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: (*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Раствор гидроксида натрия (1 М, 4,4 мл, 4,4 ммоль) добавляли в раствор этил (*R)-3-(5-((1',1'-

диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (320 мг, 0,47 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; полученное m/z - 647,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (дт, J=7,7, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 6,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 4,49 (с, 1H), 4,02 (дт, J=16,6, 7,7 Гц, 2H), 3,68-3,59 (м, 3H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,20 (дд, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=16,0, 7,4 Гц, 1H), 2,80 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,45-2,37 (м, 3H), 1,65-1,46 (м, 4H).

Пример 565: (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

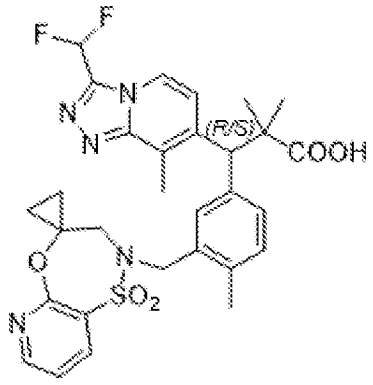


Стадия A: этил (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. Раствор этил (*R)-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 172, 200 мг, 0,47 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 140 мг, 0,58 ммоль) и трифенилфосфина (198 мг, 0,75 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (174 мг, 0,76 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход

98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 7,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,07 (дк, J=11,4, 7,2 Гц, 2H), 3,52 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=16,1, 7,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=16,1, 8,3 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,22 (т, J=3,9 Гц, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,26-1,18 (м, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,67-0,58 (м, 2H).

Стадия B: (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. Раствор гидроксида натрия (1 М, 4,3 мл, 4,3 ммоль) добавляли в раствор этил (*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (300 мг, 0,47 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1 М водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; полученное m/z - 617,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 3H), 6,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,46 (д, J=0,8 Гц, 2H), 3,17 (дд, J=16,0, 7,8 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=16,0, 7,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (д, J=19,7 Гц, 6H), 1,15 (с, 2H), 0,58 (с, 2H).

Пример 566: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

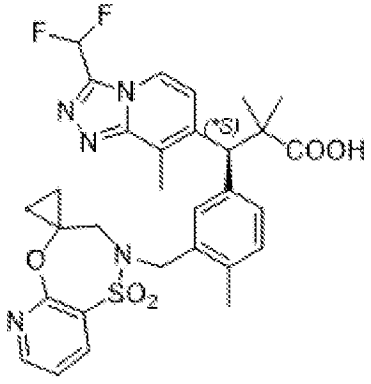


Стадия A: (R/S)-метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат. Раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-

метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 300 мг, 0,72 ммоль), 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 5, 231 мг, 1,02 ммоль) и трифенилфосфина (280 мг, 1,07 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,23 мл, 1,18 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 89%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 4,09 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,33 (д, J=34,9 Гц, 6H), 1,28-1,11 (м, 2H), 0,57-0,47 (м, 2H).

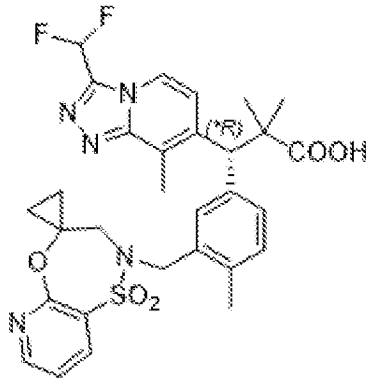
Стадия B: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота. Йодид лития (342 мг, 2,56 ммоль) добавляли в раствор (R/S)-метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (400 мг, 0,64 ммоль) в пиридине (14 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 6 часов. Концентрировали досуха под пониженным давлением. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг, выход 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; полученное m/z - 612,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,58 (с, 1H), 8,41 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 2H), 7,22 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,29 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,24 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,09 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,50-3,41 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,05 (с, 2H), 0,45 (с, 2H).

Пример 567: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



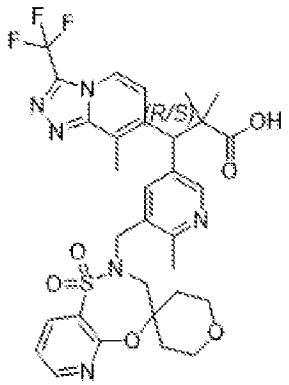
Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 566, 317 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 65% CO_2, 35% iPrOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (129 мг, 33%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; полученное m/z - 612,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,12 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,81 (с, 1H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,55 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,46 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,12 (дт, J=10,0, 5,4 Гц, 1H), 1,05 (дт, J=12,2, 5,4 Гц, 1H), 1,03-0,94 (м, 1H), 0,55-0,48(м, 2H).

Пример 568: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (128 мг, 33%) после хирального разделения, описанного в примере 567, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; полученное m/z - 612,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,07 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 3,47 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,33-1,29 (м, 6H), 1,13 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,04 (дт, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 1,03-0,94 (м, 1H), 0,48-0,38 (м, 2H).

Пример 569: (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

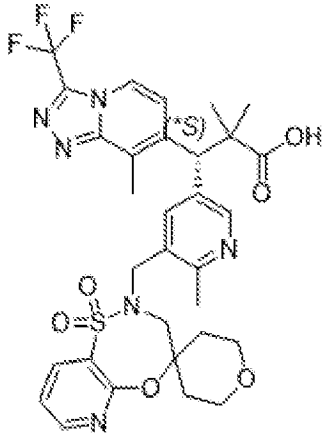


Стадия A: (R/S)-метил 3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 169, 200 мг, 0,46 ммоль), 2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 36, 153 мг, 0,57 ммоль) и трифенилфосфин (192 мг, 0,73 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (169 мг, 0,73 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,51 (м, 1H), 8,36 (дд, J=12,6, 2,2 Гц, 1H), 8,25-8,16 (м, 1H), 8,08 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,36-7,18 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,64-4,48 (м, 1H), 4,45 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,18-4,00 (м, 2H), 3,77-3,64 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,49 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,84-1,51 (м, 4H), 1,41 (д, J=18,7 Гц, 6H).

Стадия B: (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (59 мг, 2,4 ммоль) добавляли в раствор (R/S)-метил 3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (250 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (13 мл) и воде (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 78%). МС (ИЭР): масса,

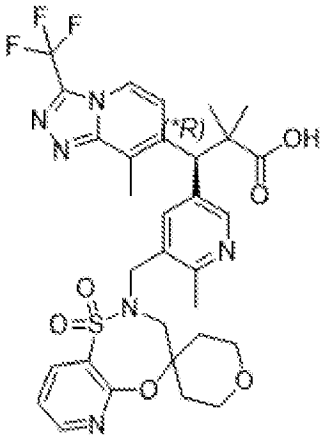
рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48-8,39 (м, 2H), 8,12-7,97 (м, 2H), 7,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,45 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,36 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,63-3,54 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,58-1,40 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Пример 570: (*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



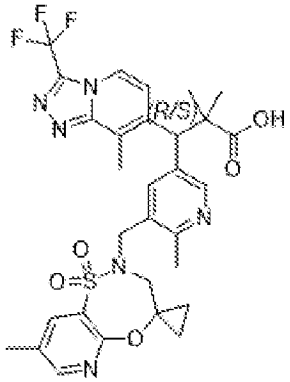
Смесь изомеров (R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (184 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250 x 21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH(0,3% $iPrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (77 мг, 29%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,57 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,35 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,17-4,00 (м, 2H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,67 (с, 2H), 1,64-1,52 (м, 1H), 1,29-1,25 (м, 5H).

Пример 571: (*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (90 мг, 34%) после хирального разделения, описанного в примере 570, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,17 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,31-7,25 (м, 2Н), 4,94 (с, 1Н), 4,57 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 4,35 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 4,17-4,00 (м, 2Н), 3,73-3,65 (м, 2Н), 3,57 (с, 1Н), 3,50 (с, 1Н), 2,79 (с, 3Н), 2,42 (с, 3Н), 1,71-1,60 (м, 3Н), 1,66-1,50 (м, 1Н), 1,30 (с, 3Н), 1,27-1,20 (м, 4Н).

Пример 572: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

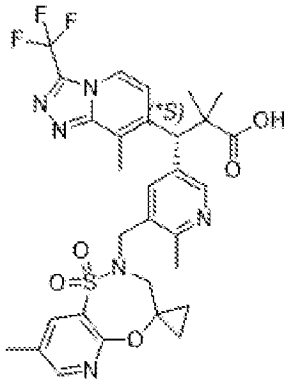


Стадия А: (R/S)-метил 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. Метил 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 169, 200 мг, 0,46 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 6, 136 мг, 0,57 ммоль) и трифенилфосфин (192 мг, 0,73 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (169 мг, 0,73 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100%

этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; полученное m/z - 659,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,22 (м, 1H), 8,23-8,16 (м, 1H), 8,03-7,91 (м, 2H), 7,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 4,21 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,57 (д, J=18,9 Гц, 1H), 3,50 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,82-2,77 (м, 1H), 2,70 (с, 2H), 2,42 (д, J=17,0 Гц, 3H), 2,34 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,38 (с, 1H), 1,30 (д, J=19,0 Гц, 5H), 1,26-1,10 (м, 2H), 0,63-0,56 (м, 2H).

Стадия B: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (49 мг, 2,0 ммоль) добавляли в раствор (R/S)-метил 2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,38 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,29 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,44-1,38 (м, 6H), 1,26 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,20 (с, 2H), 0,68-0,60 (м, 2H).

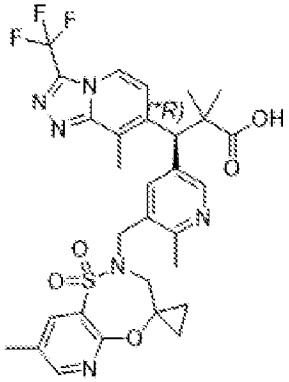
Пример 573: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-

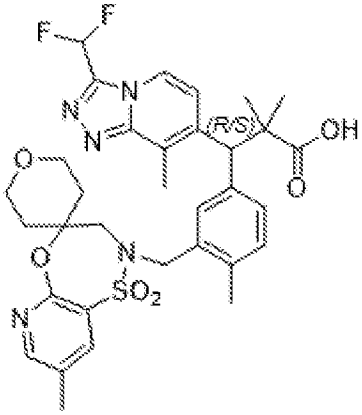
диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 572, 144 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250 x 21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO_2, 40% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (41 мг, 21%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49-8,45 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,35 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29-1,22 (м, 1H), 1,23-1,16 (м, 2H), 0,61 (к, J=3,2, 2,7 Гц, 2H).

Пример 574: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (40 мг, 20%) после хирального разделения, описанного в примере 573, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,35 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,27-1,16 (м, 2H), 0,66-0,60 (м, 2H).

Пример 575: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

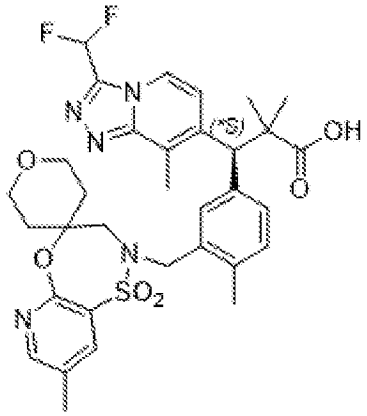


Стадия A: (R/S)-метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 500 мг, 1,20 ммоль), 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 430 мг, 1,51 ммоль) и трифенилфосфина (466 мг, 1,78 ммоль) в THF (33 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (454 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}F_2N_5O_6S$, 683,3; полученное m/z - 684,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 8,28 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,51 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,03 (тд, J=11,6, 2,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Стадия B: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Гидроксид лития (170 мг, 4,06 ммоль) добавляли в раствор метил (R/S)-метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (800 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (7 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; полученное m/z - 670,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,17 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 4,86 (с, 1H), 4,54-4,41 (м, 2H), 4,01-3,86 (м, 2H), 3,66-3,51 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 2H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

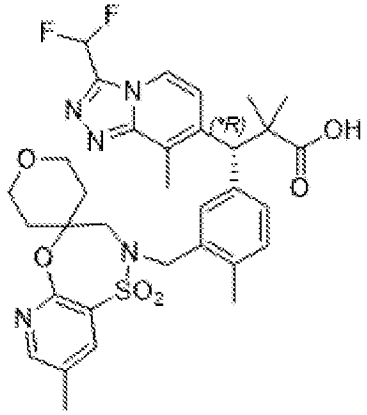
Пример 576: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



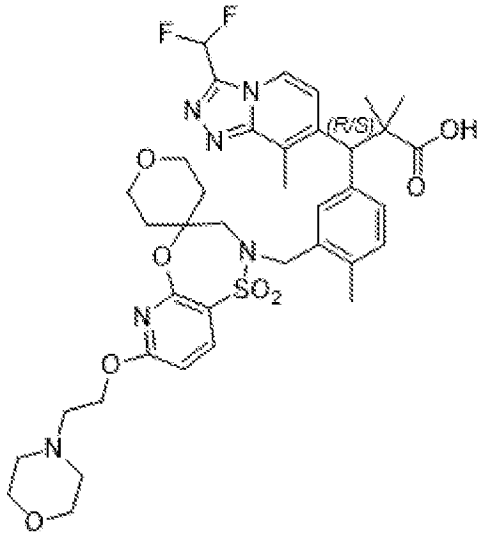
Смесь изомеров (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 575, 675 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: 35% этанол, 65% CO_2) с получением двух диастереомеров. Первый элюируемый изомер (275 мг, 40%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; полученное m/z - 670,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,26 (м, 1H), 8,14 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,22-7,07 (м, 4H), 4,87 (с, 1H), 4,53 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,44 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,72 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,63-1,50 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 577: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (260 мг, 38%) после хирального разделения, описанного в примере 576, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; полученное m/z - 670,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,22-7,10 (м, 3H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,52 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,45 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,98 (дт, J=21,4, 11,7 Гц, 2H), 3,76-3,59 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,60 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 578: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

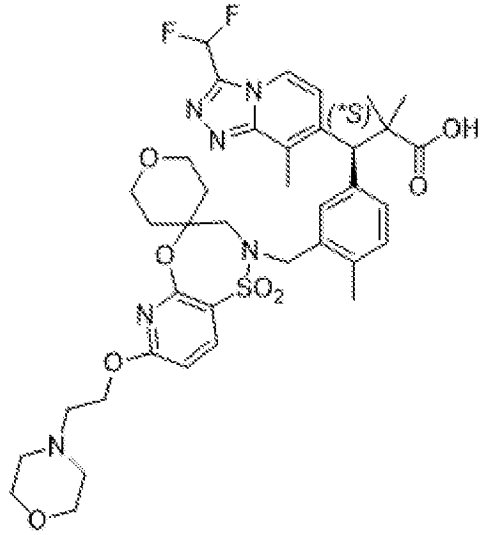


Стадия A: метил (S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 600 мг, 1,44 ммоль), 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 146, 810 мг, 2,02 ммоль) и трифенилфосфина (641 мг, 2,40 ммоль) в THF (16 мл) и DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (553 мг, 2,40 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; полученное m/z - 799,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,47 (т, J=5,7 Гц, 3H), 4,40 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,77-3,71 (м, 4H), 3,62 (тд, J=13,0, 4,6 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,45 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 2,82-2,74 (м, 5H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Стадия B: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Гидроксид лития (289 мг, 6,88 ммоль) добавляли в

раствор метил (R/S)-метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (1100 мг, 1,38 ммоль) в MeOH (9 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. 1 M водный раствор HCl добавляли до достижения pH 4. Добавляли DCM и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; полученное m/z - 785,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,75-4,69 (м, 2H), 4,51 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,97 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,70-3,59 (м, 2H), 3,46 (с, 10H), 3,40 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,62 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

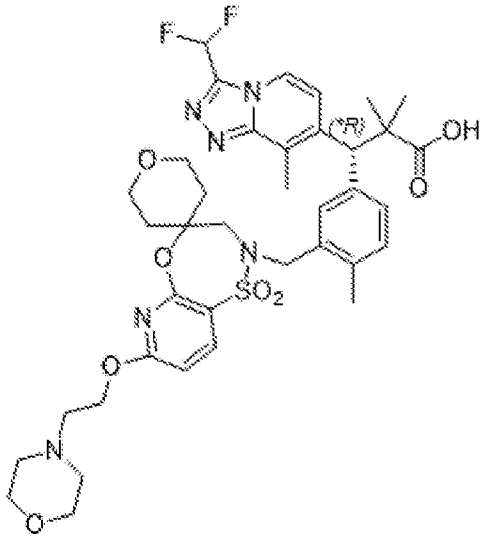
Пример 579: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 578, 675 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IG (2×25 см). подвижная фаза: 30% этанола, 70% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (277 мг, 26%) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; полученное m/z - 785,3

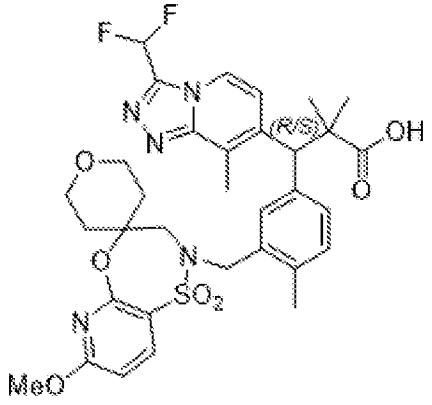
$[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,10 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,51-4,40 (м, 4H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,68 (т, J=4,7 Гц, 5H), 3,61 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,82-2,75 (м, 5H), 2,59 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,63 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,51 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 580: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюируемый изомер (260 мг, 24%) после хирального разделения, описанного в примере 579, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; полученное m/z - 785,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,25-7,13 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,45 (тд, J=5,7, 3,3 Гц, 4H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 5H), 3,62 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,82-2,75 (м, 5H), 2,58 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,63 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Пример 581: 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.

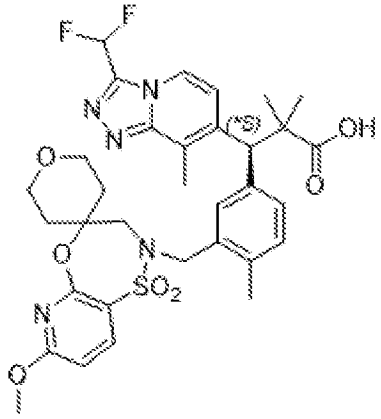


Стадия A: метил (S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 49, 600 мг, 1,44 ммоль), 7'-(2-морфолиноэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 146, 810 мг, 2,02 ммоль) и трифенилфосфина (641 мг, 2,40 ммоль) в THF (16 мл) и DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (553 мг, 2,40 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; полученное m/z - 799,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,47 (т, J=5,7 Гц, 3H), 4,40 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,77-3,71 (м, 4H), 3,62 (тд, J=13,0, 4,6 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,45 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 2,82-2,74 (м, 5H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Стадия B: (R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Гидроксид лития (289 мг, 6,88 ммоль) добавляли к раствору метил-(R/S)-метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноата (1100 мг, 1,38 ммоль) в MeOH (9 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, выход 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685,2,3; полученное m/z - 686,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,71 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,15 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,50 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,49-

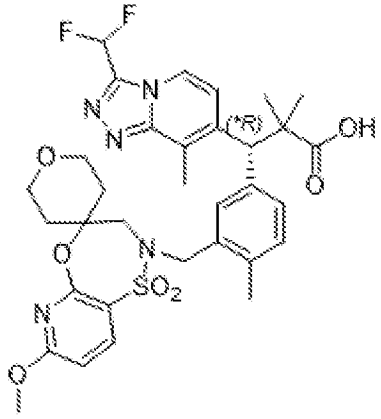
4,38 (м, 2H), 4,04-3,92 (м, 5H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,45 (с, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 582: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь: изомеров 3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (420 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: IG (2×25 см). подвижная фаза: 30% этанола, 70% CO_2) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (199 мг, 21%) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685,2.3; полученное m/z - 686,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26-7,11 (м, 4H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,50 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,73 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,69-3,64 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,65 (д, J=14,1 Гц, 1H), 1,60 (д, J=14,3 Гц, 1H), 1,52 (с, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,43 (д, J=11,3 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H).

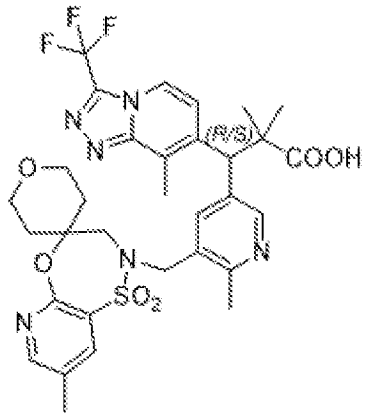
Пример 583: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюированный изомер (203 мг, 22%) из хирального разделения, описанного в примере 582, обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$,

685,2.3; полученное m/z - 686,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 2H), 7,16 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,07-3,99 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,72 (дд, J=15,1, 8,4 Гц, 1H), 3,65 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,65 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,60 (д, J=14,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 584: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

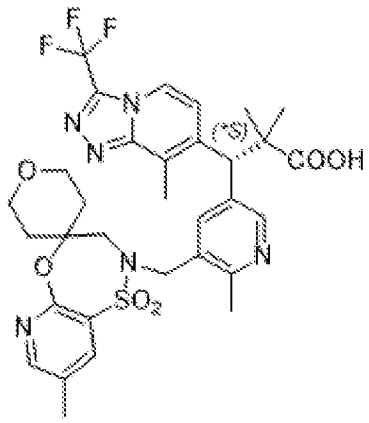


Стадия A: метил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. Раствор 3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 169, 300 мг, 0,69 ммоль); 8'-метил-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 241 мг, 0,85 ммоль) и трифенилфосфина (287 мг, 1,1 ммоль) в THF (8 мл) и DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (253 мг, 1,1 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали в потоке азота и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, выход 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; полученное m/z - 703,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33-8,25 (м, 2H), 8,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,48 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,41 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,61 (с, 5H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,38 (д, J=19,2 Гц, 6H), 1,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 1,68-1,48 (м, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Стадия B: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (110 мг, 4,60 ммоль) добавляли к раствору метил-2,2-диметил-

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (480 мг, 0,68 ммоль) в MeOH (23 мл) и воде (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (456 мг, выход 97%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,50 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,00 (т, J=11,1 Гц, 5H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,46 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,40 (с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,34 (С, 3H), 1,33 (с, 3H).

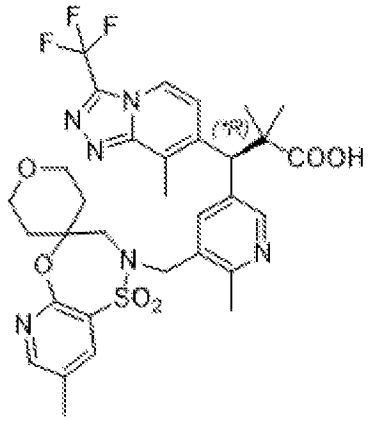
Пример 585: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты (пример 584, 456 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 2×25 см, подвижная фаза: 35% метанола, 65% CO_2, 0,2% NPA) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (210 мг) был обозначен (*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,55 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,42 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,06 (тд, J=11,6, 2,3 Гц, 2H),

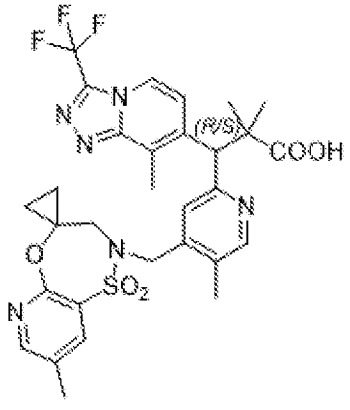
3,92 (с, 5H), 3,69 (д, J=10,6 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 586: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (215 мг) из хирального разделения, описанного в примере 585, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,38 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,55 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,42 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,18 (с, 5H), 4,09-4,02 (м, 2H), 3,68 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 587: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

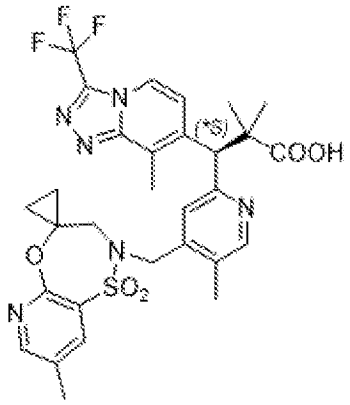


Стадия A: метил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(RS)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 170 рацемическое, 400 мг, 0,92 ммоль); 8'-метил-2',3'-

дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 330 мг, 1,38 ммоль) и трифенилфосфина (361 мг, 1,38 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (317 мг, 1,38 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; полученное m/z - 659,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (с, 1H), 8,17 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,24 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 4H), 3,45 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,31-1,10 (м, 5H), 0,62-0,48 (м, 2H).

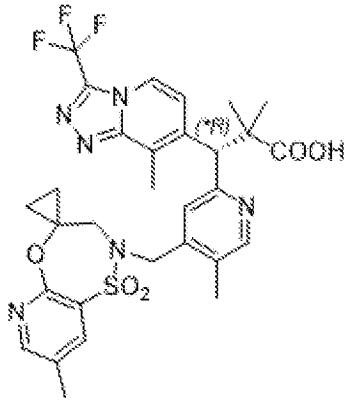
Стадия B: (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (0,2 мл) добавляли к раствору (R/S)-метил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (530 мг, 0,81 ммоль) в CH_3CN (23 мл) и воде (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (489 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (с, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,34 (т, J=3,7 Гц, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,43-4,19 (м, 2H), 3,75-3,48 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,0 Гц, 2H), 0,68-0,55 (м, 2H).

Пример 588: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



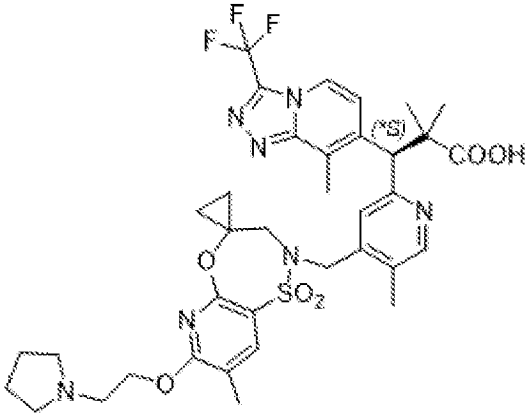
Смесь изомеров (R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты (пример 587, 489 мг) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK IG 250*20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух диастереомеров. Первый элюированный изомер (242 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; полученное m/z - 645,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,28 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,60 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,47 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,59 (дд, J=6,8, 3,2 Гц, 2H).

Пример 589: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (241 мг) из хирального разделения, описанного в примере 588, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; полученное m/z - 675,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,35 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,26 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,68 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,54 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,32 (д, J=17,6 Гц, 6H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,66 (д, J=4,2 Гц, 2H).

Пример 590: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

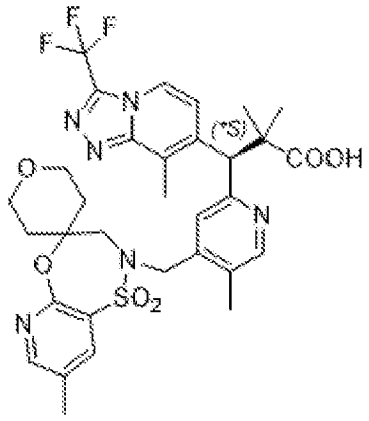


Стадия A: метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(*S)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 170, 160 мг, 0,37 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 137, 182 мг, 0,51 ммоль) и трифенилфосфина (142 мг, 0,54 ммоль) в THF (10 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (140 мг, 0,61 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (218 мг, выход 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; полученное m/z - 772,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,48 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,28 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,60-3,44 (м, 2H), 2,90 (д, J=8,3 Гц, 5H), 2,69-2,65 (м, 4H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 6H), 1,82 (р, J=3,2 Гц, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,28-1,20 (м, 2H), 0,67-0,54 (м, 2H).

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (0,4 мл) добавляли к раствору метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (218 мг, 0,81 ммоль) в CH_3CN (8 мл) и воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в

течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3; полученное m/z - 758,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,75-4,69 (м, 3H), 4,31 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=16,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,64-3,53 (м, 4H), 2,99 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (д, J=28,3 Гц, 8H), 1,43 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,28-1,17 (м, 1H), 1,21-1,13 (м, 1H), 0,63-0,51 (м, 2H).

Пример 591: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

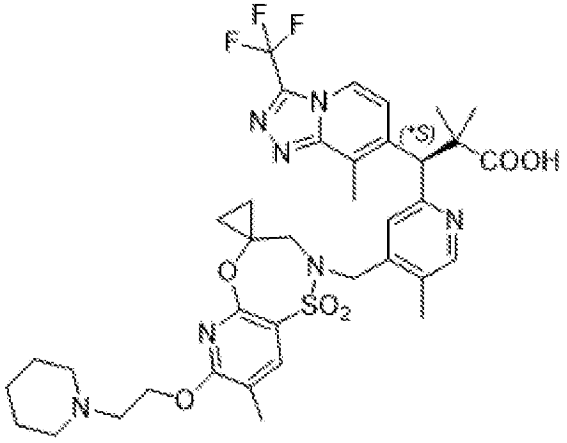


Стадия A: метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(*S)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 170, 250 мг, 0,57 ммоль), 8'-метил-2,2',3,3 ',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 37, 201 мг, 0,71 ммоль) и трифенилфосфина (239 мг, 0,91 ммоль) в THF (12 мл) и DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (211 мг, 0,92 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; полученное m/z - 703,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-

а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (0,8 мл) добавляли к раствору метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (380 мг, 0,54 ммоль) в CH_3CN (15 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; полученное m/z - 689,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 5,29 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,52 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 4H), 3,46 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,68 (д, J=15,2 Гц, 2H), 1,64-1,58 (м, 2H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 592: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

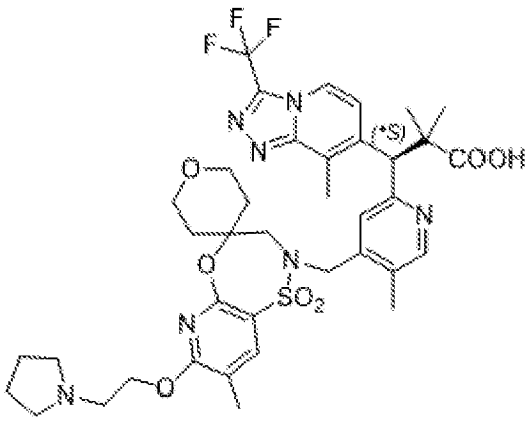


Стадия А: метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(*S)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 170, 160 мг, 0,37 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 136, 189 мг, 0,51 ммоль) и трифенилфосфина (142 мг, 0,54 ммоль) в THF (7 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (140 мг, 0,61 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (досуха при пониженном давлении). Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (218 мг, выход 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_3N_7O_6S$, 785,3; полученное m/z - 786,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,46 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,28 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (д, J=17,3 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,77 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,56-2,50 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,61 (т, J=5,7 Гц, 4H), 1,49-1,38 (м, 5H), 1,32 (с, 3H), 1,20 (п, J=6,1 Гц, 2H), 0,67-0,55 (м, 2H).

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (0,4 мл) добавляли к раствору метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (218 мг, 0,28 ммоль) в CH_3CN (8 мл) и воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, выход 72%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; полученное m/z - 772,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 5,29 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,52 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 4H), 3,46 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,68 (д, J=15,2 Гц, 2H), 1,60 (тк, J=13,7, 5,0, 4,1 Гц, 2H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 593: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

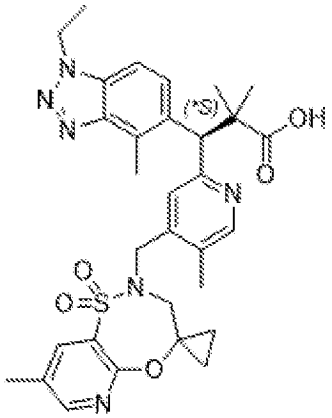


Стадия A: метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(*S)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 170, 160 мг, 0,37 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 144, 204 мг, 0,51 ммоль) и трифенилфосфина (142 мг, 0,54 ммоль) в THF (7 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (140 мг, 0,61 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (досуха при пониженном давлении). Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; полученное m/z - 816,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,51 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,41 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,35 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,64 (с, 5H), 3,49 (с, 3H), 2,92 (д, J=7,0 Гц, 5H), 2,71-2,64 (м, 4H), 2,24-2,18 (м, 6H), 1,88-1,78 (м, 4H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Гидроксид лития (65 мг, 2,7 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (220 мг, 0,27 ммоль) в THF (11 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный

раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (206 мг, выход 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; полученное m/z - 802,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,76 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,46 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,32 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,03-3,89 (м, 4H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,59 (с, 5H), 2,97 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,24-2,12 (м, 7H), 1,82-1,66 (м, 3H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,40 (д, J=37,2 Гц, 6H).

Пример 594: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

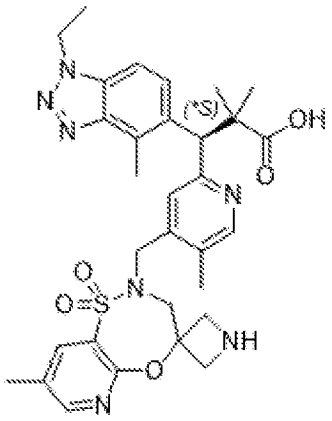


Стадия A: метил-(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Раствор метил-(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 171, 150 мг, 0,38 ммоль); 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 6, 127 мг, 0,53 ммоль) и трифенилфосфина (146 мг, 0,56 ммоль) в THF (19 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (144 мг, 0,63 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 94%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_5S$, 618,3; полученное m/z - 619,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Гидроксид

лития (85 мг, 3,6 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (220 мг, 0,36 ммоль) в THF (16 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, после чего оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 1 M водный раствор HCl до достижения pH приблизительно 6. Добавляли DCM и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,3; полученное m/z - 605,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (с, 1H), 8,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,64-4,50 (м, 2H), 4,30 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,23 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,23 (д, J=7,1 Гц, 1H), 1,16 (с, 2H), 0,59-0,45 (м, 2H).

Пример 595: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Стадия A: 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 5,1 мл, 5,1 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 171, стадия B, 1,3 г, 2,5 ммоль) в THF (28 мл) и 3 капли DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали

до масла при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 41%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,2; полученное m/z - 383,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ d 8,16 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,57-4,43 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,32 (д, J=3,9 Гц, 3H), 1,13 (д, J=5,7 Гц, 3H).

Стадия B: бензил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. (Бромметил)бензол (0,15 мл, 1,26 ммоль) добавляли к раствору 3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (400 мг, 1,05 ммоль) и карбоната калия (361 мг, 2,62 ммоль) в ACN (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения, которое очищали посредством FCC (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_4O_3$, 472,2; полученное m/z - 473,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,19-7,12 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 5,07-4,97 (м, 2H), 4,56 (к, J=7,3 Гц, 4H), 3,12 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,56 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Стадия C: Смесь (R/S)-бензил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (470 мг) очищали и разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: AD-H 2* 25 см, подвижная фаза: 75% CO_2, 25% EtOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (226 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_4O_3$, 472,2; полученное m/z - 473,3 $[M+H]^+$. Второй элюированный изомер был обозначен (*R), однако это промежуточное соединение дополнительно не использовали.

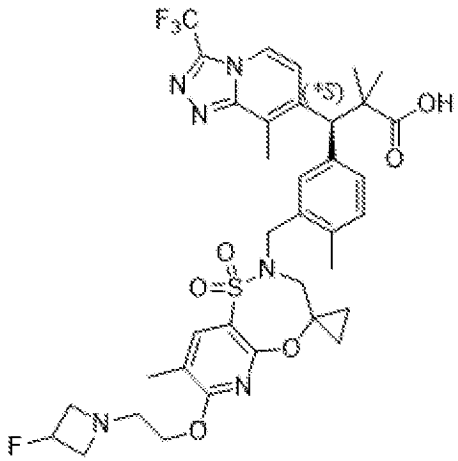
Стадия D: *трет*-бутил-(*S)-2'-((2-(3-(бензилокси)-1-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил)-5-метилпиридин-4-ил)метил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. Раствор (*S)-бензил-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (200 мг, 0,42 ммоль); *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 153, 211 мг, 0,59 ммоль) и трифенилфосфина (164 мг, 0,62 ммоль) в THF (21 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли DBAD (161 мг, 0,70 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 73%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{51}N_7O_7S$, 809,4; полученное m/z -

810,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: (*S)-3-(4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Раствор *трет*-бутил-(*S)-2'-((2-(3-(бензилокси)-1-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-оксопропил)-5-метилпиридин-4-ил)метил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида (250 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (31 мл) подвергали условиям восстановления гидрогенизации в устройстве для гидрогенизации в непрерывном потоке, таком как система H-cube®, при 50 °C (картридж 20% $Pd(OH)_2$/углерод, скорость потока=1 мл/мин). Материал циркулировал через систему в течение приблизительно 40 мин., после чего весь исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли и остаток (200 мг, 90%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{45}N_7O_7S$, 719,3; полученное m/z - 720,3 $[M+H]^+$.

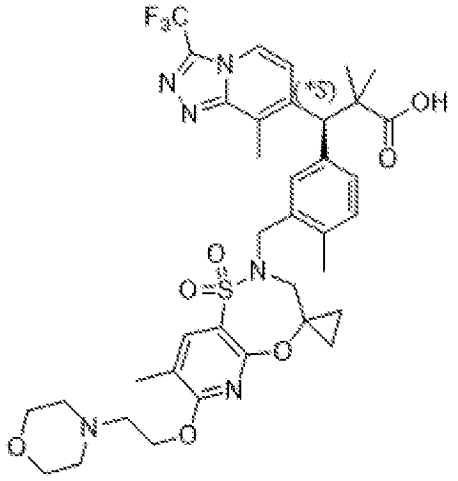
Стадия F: (*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. TFA (7 мл) добавляли к раствору (*S)-3-(4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты (200 мг, 0,28 ммоль) в DCM (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. И затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{37}N_7O_5S$, 619,3; полученное m/z - 620,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,16 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,58 (кв., J=7,4 Гц, 3H), 4,42 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=25,9, 13,8 Гц, 3H), 4,06 (с, 1H), 3,94 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,53 (д, J=14,8 Гц, 3H), 1,40-1,31 (м, 6H).

Пример 596: (*S)-3-(3-((7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (36 мг, 63%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 177) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 134) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{40}F_4N_6O_6S$, 760,3; полученное m/z - 761,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,23-5,19 (м, 0,5H), 5,11-5,07 (м, 0,5H), 4,77 (с, 1H), 4,28-4,23 (м, 2H), 4,16 (к, J=14,5 Гц, 2H), 3,69-3,57 (м, 2H), 3,53-3,13 (м, 4H), 2,82 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,98-0,89 (м, 2H), 0,59-0,44 (м, 2H).

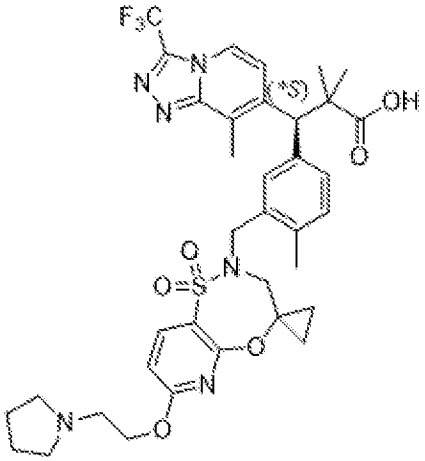
Пример 597: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (250 мг, 55%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 178) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-

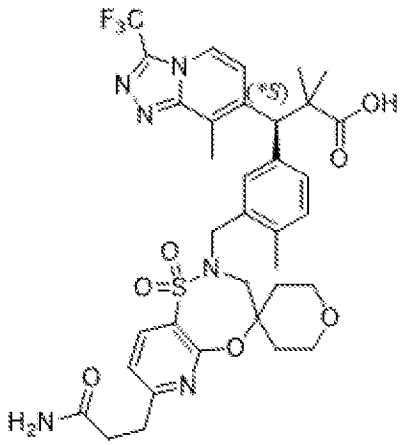
ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 134) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; полученное m/z - 773,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,38 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,25-4,08 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 4H), 3,51-3,25 (м, 2H), 2,69 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,49-2,42 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,01-0,88 (м, 2H), 0,59-0,43 (м, 2H).

Пример 598: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (45 мг, 51%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 179) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 134) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_6S$, 742,3; полученное m/z - 743,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,35 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,27-4,08 (м, 2H), 3,65-3,07 (м, 5H), 2,77 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,71-1,65 (м, 4H), 1,33-1,14 (м, 7H), 0,97-0,93 (с, 2H), 0,61-0,50 (м, 2H).

Пример 599: (*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. К раствору бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (860 мг, 1,68 ммоль, промежуточное соединение 71), *трет*-бутил-3-(1',1' -диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5[оксатиазепин]-7'-ил)пропаноата (953 мг, 2,36 ммоль, промежуточное соединение 180), PPh_3 (652 мг, 2,49 ммоль) в 1:1 смеси THF (13,5 мл)/DMF (13,5 мл) при комнатной температуре добавляли DIAD (0,56 мл, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин. при комнатной температуре, затем выливали в насыщенный бикарбонат и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (1225 мг, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{46}H_{52}F_3N_5O_8S$, 891,3; полученное m/z - 892,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 6H), 5,09 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,35 (д, J=1,8 Гц, 4H), 3,00 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,65 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,49-1,29 (м, 19H).

Стадия B: (*S)-3-(2'-(5-(3-бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановая кислота. Бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-(*трет*-бутокси)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (500 мг, 0,56 ммоль) растворяли в смеси 1:1 DCM (2,5 мл) и TFA (2,5 мл) и обеспечивали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворяли

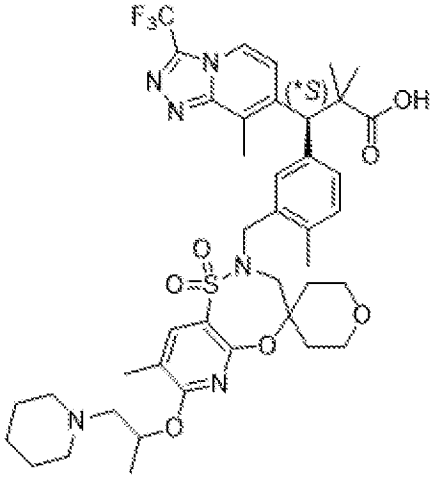
в 1:1 смеси MeCN/DCM, которую удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (561 мг, 105%). Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 7,05-6,91 (м, 6H), 5,66 (с, 2H), 5,00 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,83 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,72-3,50 (м, 2H), 3,40-3,25 (м, 3H), 2,92 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,60 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,42-1,20 (м, 9H).

Стадия C: бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. TEA (0,14 мл, 1,0 ммоль) добавляли к раствору (*S)-3-(2'-(5-(3-бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановой кислоты (167 мг, 0,20 ммоль), хлорида аммония (107 мг, 2,0 ммоль) и HATU (228 мг, 0,60 ммоль) в DCM (5,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч. реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: MeOH/DCM, градиент от 0:1 до 15:85) с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 28%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{45}F_3N_6O_7S$, 834,3; полученное m/z - 835,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: (*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (39 мг, 95%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 126, где бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат использовали вместо бензил-(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,3; полученное m/z - 745,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 4H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,50-4,30 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,51-3,37 (м, 3H), 3,35-3,26 (м, 3H), 2,96 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47-1,34 (м, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 600: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

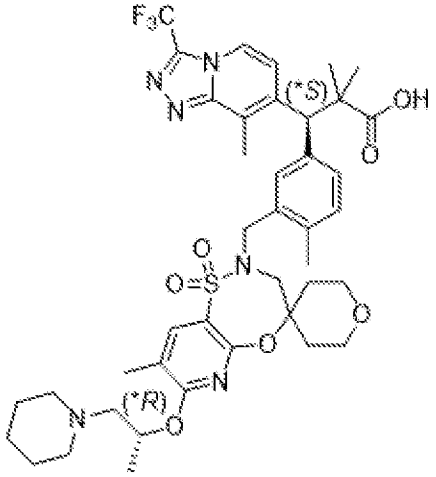


Стадия A: (*S)-трет-бутил-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (214 мг, 68%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 126), где 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 181) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 72) и *трет*-бутил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 71) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{45}H_{59}F_3N_6O_7S$, 884,4; полученное m/z - 885,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (115 мг, 57%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где трет-бутил-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8-метил-1',1' -диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4' -пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат использовали вместо *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3;

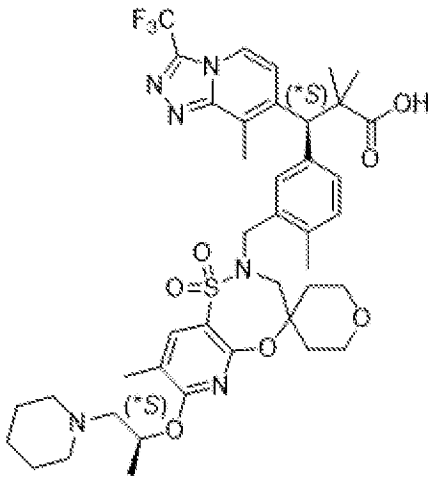
полученное m/z - 829,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,31-7,19 (м, 3H), 7,15 (дд, J=8,0, 2,7 Гц, 1H), 5,32-5,26 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,50-4,27 (м, 2H), 3,82-3,69 (м, 2H), 3,51-3,25 (м, 3H), 2,66 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,60 (ддд, J=13,0, 6,3, 2,0 Гц, 1H), 2,47-2,36 (м, 5H), 2,19 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,57-1,21 (м, 20H).

Пример 601: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



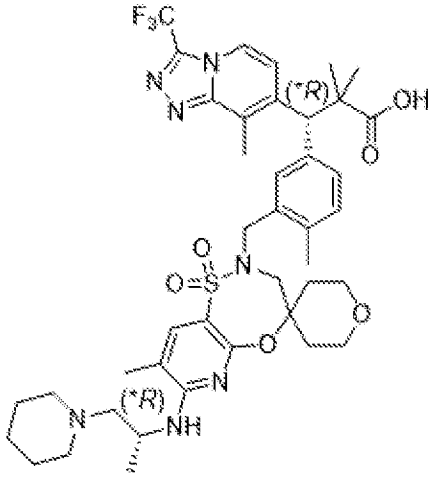
Смесь (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1 '-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 600) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiracel OJ-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 90% CO_2, 10% EtOH(масс./0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Первый элюированный изомер (45 мг) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; полученное m/z - 829,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,42 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,30 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (к, J=10,6 Гц, 2H), 3,52-3,08 (м, 4H), 2,65-2,54 (м, 4H), 2,45-2,37 (м, 5H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,56-1,40 (м, 6H), 1,39-1,13 (м, 14H).

Пример 602: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 600) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiracel OJ-H 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 90% CO_2, 10% EtOH(масс./0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Второй элюированный изомер (43 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; полученное m/z - 829,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 3,74 (дд, J=11,6, 8,9 Гц, 2H), 3,55-3,07 (м, 4H), 2,65-2,55 (м, 4H), 2,44-2,38 (м, 5H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,54-1,40 (м, 6H), 1,39-1,15 (м, 14H).

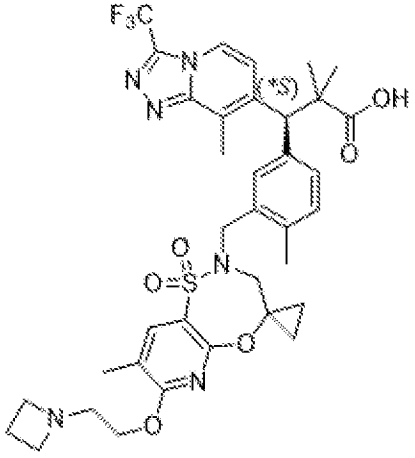
Пример 603: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

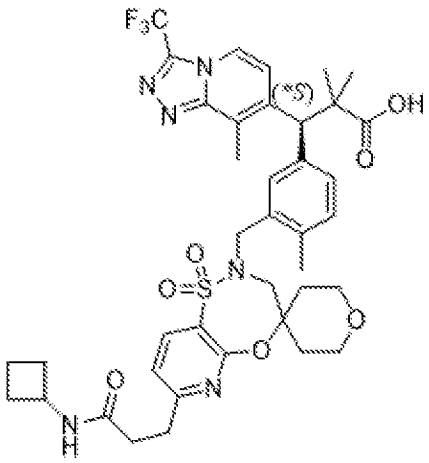
[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (пример 376) разделяли посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IG 5 мкм, 250*30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% MeOH(масс./0,3% i-$PrNH_2$)) с получением двух диастереомеров. Второй элюированный изомер, обозначенный (*S), не выделяли. Первый элюированный изомер (40 мг) был обозначен (*R): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,40-4,16 (м, 3H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,50-3,08 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,47-2,38 (м, 3H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,51-1,42 (м, 6H), 1,41-1,11 (м, 14H).

Пример 604: (*S)-3-(3-((7'-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (44 мг, 59%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 7'-(2-азетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 182) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 134) на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{41}F_3N_6O_6S$, 742,3; полученное m/z - 743,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,26-4,09 (м, 4H), 3,50-3,14 (м, 6H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,97 (п, J=6,9 Гц, 2H), 1,33-1,11 (м, 6H), 0,93 (с, 2H), 0,59-0,42 (м, 2H).

Пример 605: (*S)-3-(3-((7'-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

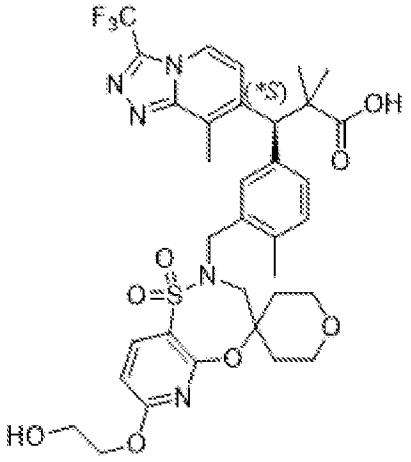


Стадия A: бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. К раствору (*S)-3-(2'-(5-(3-бензилокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-2-метилбензил)-1',1'-диоксидо-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-7'-ил)пропановой кислоты (400 мг, 0,45 ммоль, пример 599, стадия B) и HATU (364 мг, 0,98 ммоль) в DMF (8,0 мл) добавляли циклобутиламин (102 мг, 1,4 ммоль), а затем TEA (0,21 мл, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч. реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения (204 мг, 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{46}H_{51}F_3N_6O_7S$, 888,3; полученное m/z - 889,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (90 мг, 49%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 126, где бензил-(*S)-3-(3-((7'-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат использовали вместо бензил-(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил]пропаноата на стадии B. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{51}F_3N_6O_7S$, 798,3; полученное m/z - 799,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 4H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,81 (с,

1H), 4,45 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,34 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,74 (к, J=10,3 Гц, 2H), 3,52-3,24 (м, 4H), 2,99-2,93 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 5H), 1,91-1,77 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,46-1,28 (м, 7H), 1,25 (с, 3H).

Пример 606: (*S)-3-(3-((7'-(2-гидроксиэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

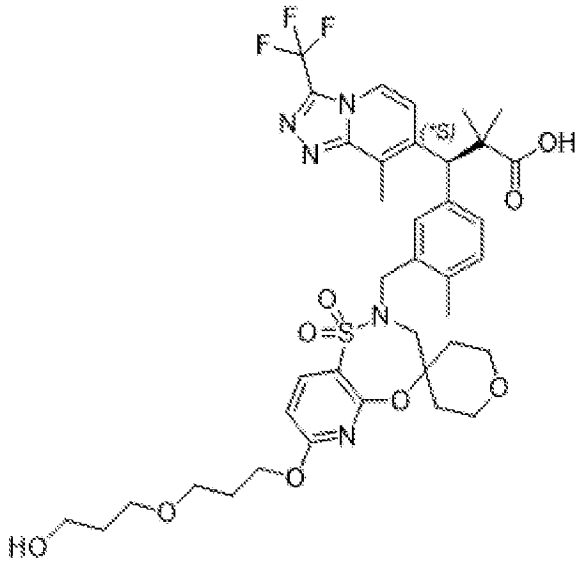


Стадия A: метил-(*S)-3-(3-((7'-(2-гидроксиэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. DIAD (0,08 мл, 0,41 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S)-3-(3-гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (100 мг, 0,23 ммоль, промежуточное соединение 145), 7'-(2-гидроксиэтокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (106 мг, 0,31 ммоль промежуточного соединения 183) и PPh_3 (89 мг, 0,34 ммоль) в смеси THF (3,0 мл) и DMF (1,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 45 минут реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: этилацетат/гексаны, градиентное элюирование от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{40}F_3N_5O_8S$, 747,2; полученное m/z - 748,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 7,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 5,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,50-4,26 (м, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,53-3,34 (м, 4H), 3,32 (д, J=1,3 Гц, 5H), 2,68 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,59-1,37 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-(2-гидроксиэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)пропановая кислота. Метил-(*S)-3-(3-((7'-(2-гидроксиэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (106 мг, 0,14 ммоль) растворяли в MeOH (1,2 мл), THF (1,2 мл) и 2 М водном растворе LiOH (0,5 мл) и нагревали до 60° C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, pH доводили до ~ 5,0 с помощью 1 H HCl и экстрагировали этилацетатом (4X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$ масс./20 мМ NH_4OH, градиентное элюирование от 0:1 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{38}F_3N_5O_8S$, 733,2; полученное m/z - 734,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,37 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,29-4,20 (м, 3H), 3,65 (к, J=7,4, 5,7 Гц, 4H), 3,37 (т, J=13,8 Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,41 (с, 2H), 1,24 (с, 5H), 1,18 (с, 4H).

Пример 607: (*S)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

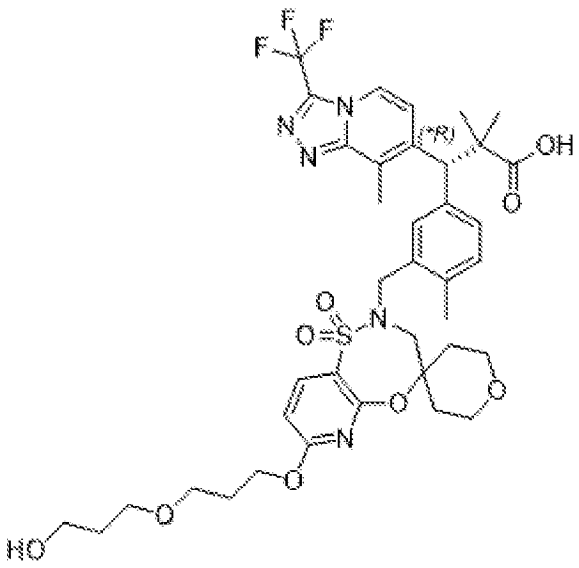


Стадия A: (*S)-метил-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор, состоящий из (*S)-метил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 160, 250 мг) и CH_3CN (5 мл) добавляли по каплям к смеси при 0 °C (лед/вода), состоящей из 7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида

(промежуточное соединение 187, 200 мг, 0,55 ммоль), K_2CO_3 (200 мг, 1,45 ммоль) и CH_3CN (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, после чего выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Эти фракции органического растворителя объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта, который очищали посредством FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 47,6%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; полученное m/z - 820,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (100 мг, 2,38 ммоль) добавляли к смеси, состоящей из (*S)-метил-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (200 мг, 0,244 ммоль), MeOH (2 мл), THF (2 мл) и H_2O (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении и доводили до pH=3-4 с помощью 1 H HCl (2 мл). Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 25 мм x 5 мкм (элюент: от 50% до 64% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (81,1 мг, 67,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805,30; полученное m/z - 806,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (уш. с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 3H), 3,88-3,65 (м, 2H), 3,56-3,39 (м, 9H), 2,66 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H), 1,45-1,33 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Пример 608: (*R)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

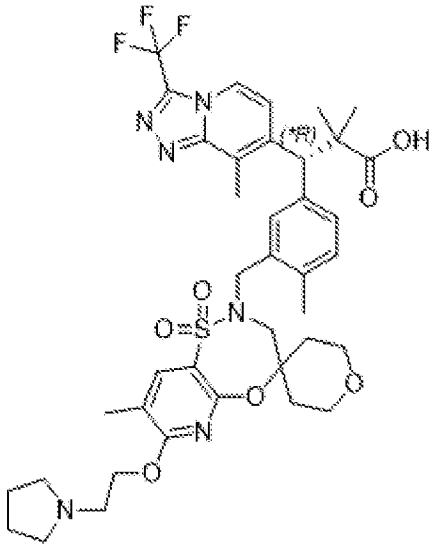


Стадия A: (*R)-метил-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 7'-(3-(3-Гидроксипропокси)пропокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 187, 185 мг, 0,460 ммоль), (*R)-метил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 161, 210 мг, 0,463 ммоль), K_2CO_3 (250 мг, 1,81 ммоль) и CH_3CN (6 мл) объединяли. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов, затем концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (265 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; полученное m/z - 820,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. (*R)-метил-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (265 мг, 0,323 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из $LiOH•H_2O$ (80 мг, 2,0 ммоль), THF (3 мл), MeOH (3 мл) и H_2O (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 10 часов, затем доводили до pH 6-7 с помощью 1 H HCl, разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2). Эти фракции органического растворителя объединяли, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 25 мм x 5 мкм (элюент: от 50% до 64% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (120,2 мг, 46%) в виде белого твердого

вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805,30; полученное m/z - 806,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,59 (уш. с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,48-4,40 (м, 1H), 4,37-4,29 (м, 3H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,53-3,38 (м, 9H), 2,66 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,45-1,33 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

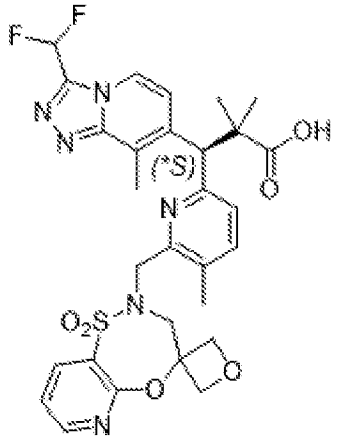
Пример 609: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор *трет*-бутил-(*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 135, 200 мг, 0,419 ммоль); 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида (промежуточное соединение 134, 233 мг, 0,59 ммоль) и трифенилфосфина (165 мг, 0,628 ммоль) в THF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 минут. Добавляли DBAD (164 мг, 0,712 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и переносили в делительную воронку. Водную часть экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-15% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; полученное m/z - 429,3 $[M+2H]^{2+}$.

Стадия B: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Указанное в заголовке соединение (200 мг, 34%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 658, где *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат использовали вместо *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии B. Смесь обрабатывали ацетонитрилом и водой и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (320 мг, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; полученное m/z - 401,3 $[M+H]^{2+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,20-7,09 (м, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 2H), 4,51-4,29 (м, 2H), 3,79-3,58 (м, 6H), 3,53-3,11 (м, 6H), 2,66 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,50 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,43-1,24 (м, 8H).

Пример 610: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.

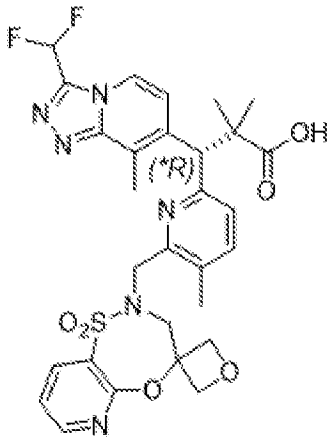


Стадия A: метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноат. Указанное в заголовке соединение (670 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 642, стадия A, где метил-3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 196) использовали вместо *трет*-бутил-3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-

диметилпропаноата, и где 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2, полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,69 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,52 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

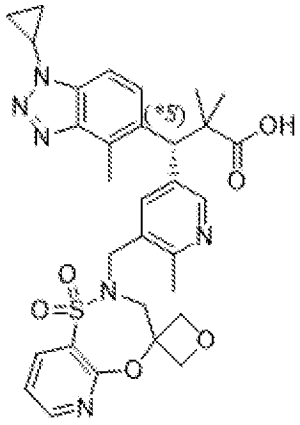
Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Смесь NaOH (585 мг, 14,6 ммоль) и метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1 ',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропаноата (940 мг, 1,46 ммоль) в смеси диоксан-вода (1:1, 10 мл) перемешивали при 60 °C. Через 5 часов обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и доводили pH до 2-3 путем добавления 3 н. водного раствора HCl. Смесь выливали в воду и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150×40 мм x 10 мкм, элюент: от 30% до 80% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH). Неочищенные фракции лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров в виде белого твердого вещества (460 мг, 50%). Смесь дополнительно очищали посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (колонка Daicel Chiralcel OJ-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм, элюент: 20% метанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиака: CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (160,1 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, 628,2, полученное m/z - 629,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 7,68 (т, J=52,0 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,67-4,61 (м, 2H), 4,52 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,10-3,96 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 611: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Второй элюированный изомер (180,5 мг) для хирального разделения, описанного в примере 610, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, 628,2, полученное m/z - 629,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65-8,62 (м, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 7,68 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 3H), 7,27 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,64 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,52 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,42-4,36 (м, 2H), 4,09-3,97 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

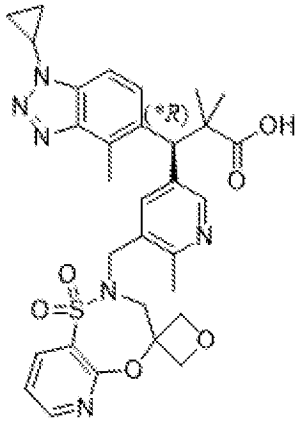
Пример 612: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (89 мг, 15%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 624, где 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-15 диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_6S$, 618,2, полученное m/z - 619,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (дд, J=1,8, 4,8 Гц, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 8,20 (дд, J=2,0, 7,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=4,9, 7,7 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,49-4,40 (м, 4H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,24-1,18 (м, 4H).

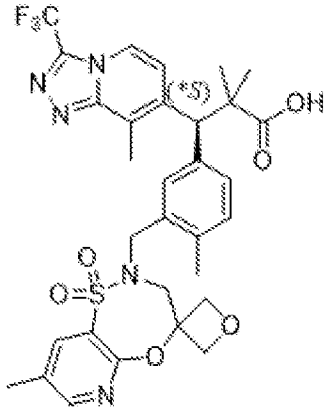
Пример 613: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-

метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (127 мг, 22%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 624, где (*R)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 189) использовали вместо (*S)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата и 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид-15 (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{34}N_6O_6S$, 618,2, полученное m/z - 619,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 8,20 (дд, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=4,9, 7,7 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,49-4,40 (м, 4H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,24-1,18 (м, 4H).

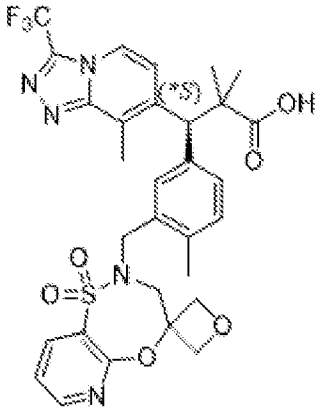
Пример 614: (*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (276 мг, 60%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 190) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-

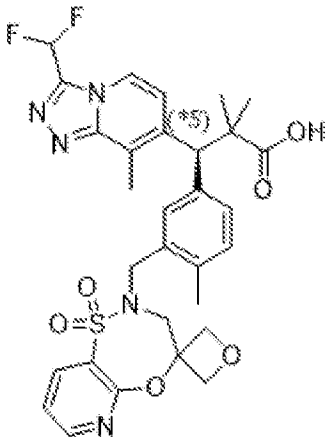
ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида и *трет*-бутил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; полученное m/z - 660,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44-8,42 (м, 1H), 8,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,45-4,32 (м, 3H), 4,32-4,24 (м, 2H), 4,20 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 615: (*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



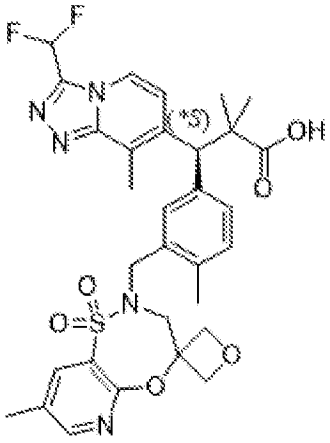
Указанное в заголовке соединение (270 мг, 62%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида и *трет*-бутил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 128) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; полученное m/z - 646,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,44-4,18 (м, 6H), 3,76 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 616: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (234 мг, 54%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксида и *трет*-бутил-(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; полученное m/z - 628,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,37 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,47-4,18 (м, 6H), 3,80 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

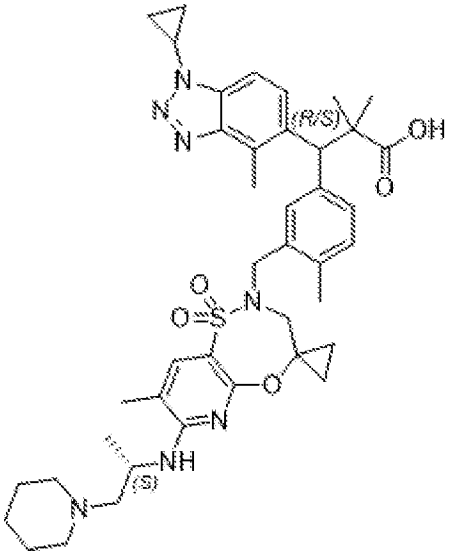
Пример 617: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (220 мг, 46%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 370, где 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 190) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-

ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксида и *трет*-бутил-(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 129) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_6S$, 641,2; полученное m/z - 642,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44-8,42 (м, 1H), 8,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,70 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,46-4,17 (м, 6H), 3,77 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 618: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



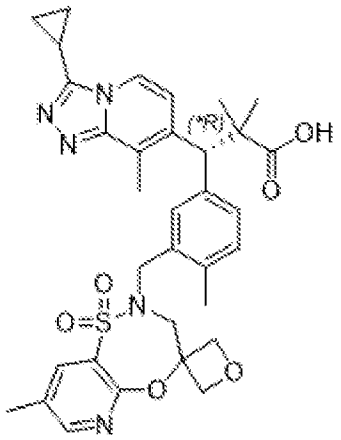
Стадия A: метил-3-(3-((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат. Метил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 186, 600 мг, 1,4 ммоль) растворяли в ACN (7 мл). Добавляли 7'-хлор-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид(промежуточное соединение 131, 467 мг, 1,7 ммоль) и карбонат калия (317 мг, 2,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем разбавляли водой и EtOAc и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии

(0-100% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (593,7 мг, выход 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{38}ClN_5O_5S$, 663,2; полученное m/z - 664,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: Метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Метил-3-(3-((7'-хлор-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (594 мг, 0,894 ммоль), (S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-амин (574,6 мг, 4,04 ммоль) и DMSO (4,5 мл) объединяли и нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 часа. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем разбавляли водой и EtOAc и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, выход 89%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{55}N_7O_5S$, 769,4; полученное m/z - 770,4 $[M+H]^+$.

Стадия C: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат (610 мг, 0,79 ммоль), LiOH (196 мг, 8,2 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (4 мл) объединяли и нагревали до 75°C в течение 3 часов. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и подкисляли до pH 4 с помощью 1 M HCl. Двухфазную смесь отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки (410 мг, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; полученное m/z - 756,4 $[M+H]^+$.

Пример 619: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.

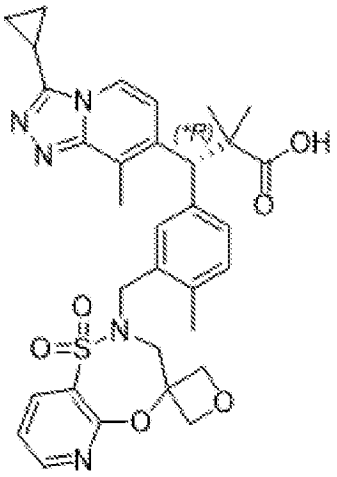


Стадия A: Метил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат. Раствор метил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата (промежуточное соединение 186, 209,7 мг, 0,515 ммоль), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 190, 146,1 мг, 0,57 ммоль) и трифенилфосфина (229,6 мг, 0,875 ммоль) в THF (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (194 мг, 0,843 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, содержащего остаточные растворители (380 мг, выход 114%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; полученное m/z - 646,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Метил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропаноат (332,3 мг, 0,515 ммоль) растворяли в THF (2 мл). Добавляли 30-гидрат гидроксида тетрабутиламмония (2,097 г, 2,62 ммоль) и воду (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 часа. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и подкисляли до pH 3-4 с помощью 1 M HCl. Двухфазную смесь отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором 3 раза, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной основной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (173,4 мг, выход 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; полученное m/z - 632,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц,

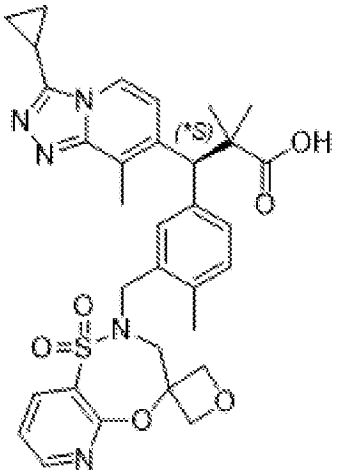
$CDCl_3$) δ 8,26-8,22 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 6,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,67-4,46 (м, 3H), 4,13 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,31 (д, J=34,8 Гц, 6H), 1,13-0,97 (м, 4H).

Пример 620: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



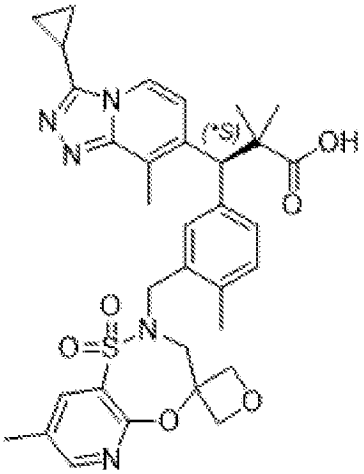
Указанное в заголовке соединение (97,3 мг, 35,5%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 619, где 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 618,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57-8,52 (м, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 7,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,78-4,68 (м, 2H), 4,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,23 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,41 (д, J=35,3 Гц, 6H), 1,24-1,10 (м, 4H).

Пример 621: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (95,8 мг, 30,7%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 619, где метил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 184) использовали вместо метил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата и 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 59) использовали вместо 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; полученное m/z - 618,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59-8,51 (м, 1Н), 8,29-8,21 (м, 1Н), 7,89 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,39-7,31 (м, 2Н), 7,17-7,08 (м, 2Н), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,92 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,85 (с, 1Н), 4,79-4,68 (м, 2Н), 4,61 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,23 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 4,13-4,04 (м, 1Н), 3,97-3,88 (м, 1Н), 3,83-3,75 (м, 1Н), 2,75 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,06-1,94 (м, 1Н), 1,41 (д, J=34,6 Гц, 6Н), 1,24-1,07 (м, 4Н).

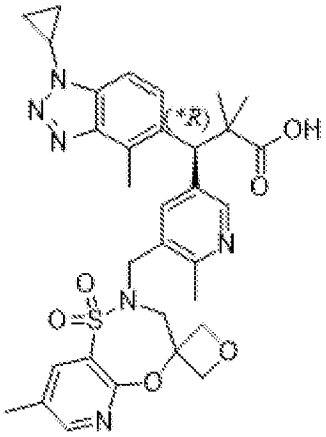
Пример 622: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (97,3 мг, 35,5%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 619, где метил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 184) использовали вместо метил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; полученное m/z - 632,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,21 (м, 1Н), 7,95-7,92 (м, 1Н), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,23-7,20 (м, 1Н), 7,06-6,99 (м, 2Н), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,83 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,74 (с, 1Н), 4,67-4,59 (м, 2Н), 4,51 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,12 (д, J=13,7 Гц, 1Н), 4,00-3,91 (м, 1Н), 3,86-3,77 (м, 1Н), 3,75-3,66 (м, 1Н), 2,66 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,95-1,85 (м, 1Н), 1,31 (д, J=35,4 Гц, 6Н), 1,15-0,98 (м, 4Н).

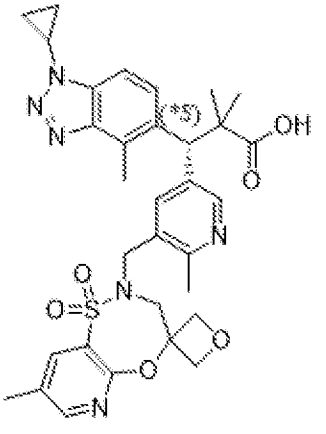
Пример 623: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (277 мг, 42%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 624, где (*R)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 189) использовали вместо (*S)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_6S$, 632,2, полученное m/z - 633,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47-8,44 (м, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,46-4,40 (м, 4H), 4,36-4,25 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,24-1,18 (м, 4H).

Пример 624: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

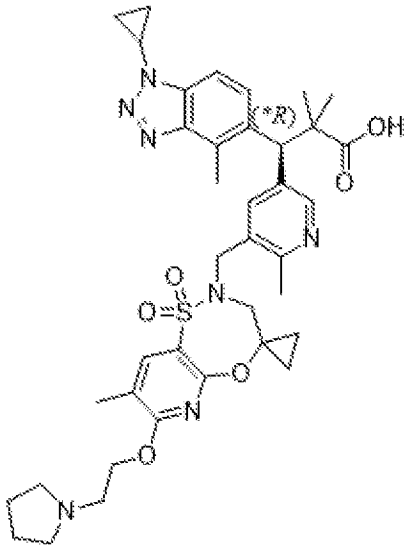


Стадия A: (*S)-метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. (*S)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (475 мг, 1,11 ммоль, промежуточное соединение 188), 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (260 мг, 1,02 ммоль, промежуточное соединение 190), K_2CO_3 (770 мг, 5,57 ммоль) и

CH_3CN (10 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 40 мл. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (670 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_6S$ 646,3, полученное m/z - 647,2 $[M+H]^+$.

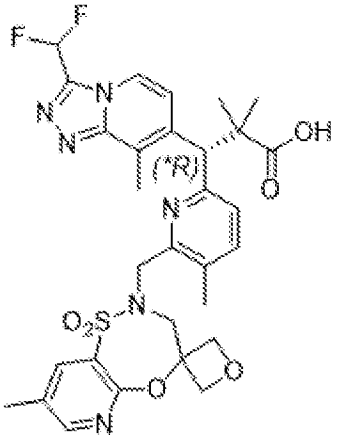
Стадия B: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (425 мг, 10,1 ммоль) добавляли к раствору (*S)-метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (650 мг, 1,01 ммоль) и 1,4-диоксан: H_2O (1:1, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, после чего доводили pH до 3 с помощью 1 H HCl и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$ с 0,225% HCOOH 16%-46%, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (343 мг, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{36}N_6O_6S$ 632,2, полученное m/z - 633,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47-8,43 (м, 1H), 8,37-8,34 (м, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,46-4,39 (м, 4H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,24-1,19 (м, 4H).

Пример 625: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (150 мг, 23%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 628, где (*R)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 189) использовали вместо (*S)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}N_7O_6S$, 729,3; полученное m/z - 730,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34-8,30 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,38 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 2,81 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,57-2,52 (м, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,71-1,66 (м, 4H), 1,26 (с, 3H), 1,26-1,22 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,02-0,95 (м, 2H), 0,66-0,55 (м, 2H).

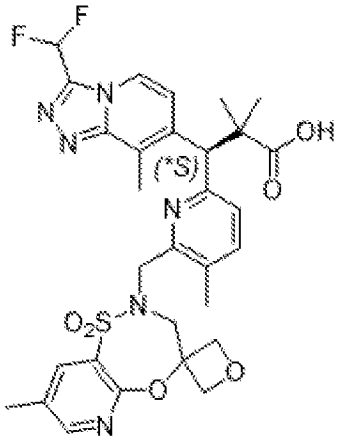
Пример 626: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (240,8 мг) для хирального разделения, описанного в примере 627, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2, полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,27 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,67-4,59 (м, 2H), 4,52 (д, J=7,7 Гц,

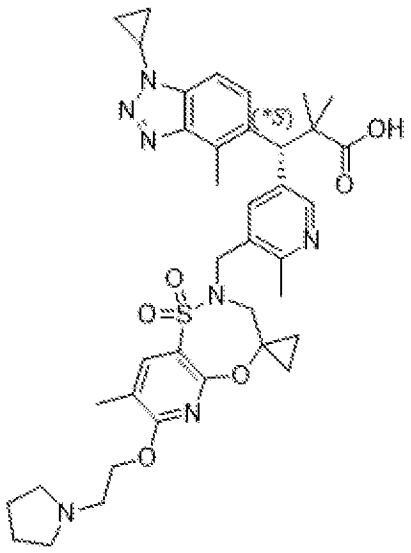
2H), 4,37 (с, 2H), 4,09-3,94 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 627: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (50,5 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 610, где 8'-метил-2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 190) использовали вместо 2',3'-дигидроспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A, и следующих условий хирального разделения посредством СФХ при использовании на стадии B: колонка Daicel Chiralpak IG, 250 мм x 30 мм x 10 мкм, элюент: 40% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак: CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (163,9 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2, полученное m/z - 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,33 (уш. с, 1H), 8,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (т, J=51,6 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,27 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,63 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,52 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,09-3,94 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 628: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота.

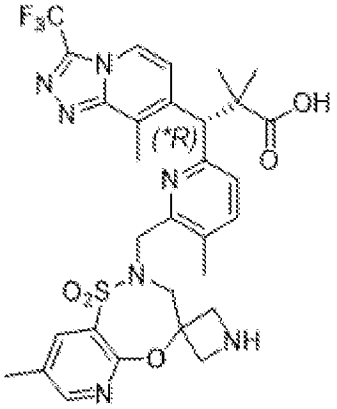


Стадия A: (*S)-метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноат. (*S)-метил-3-(5-(хлорметил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (480 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение 188), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (360 мг, 1,02 ммоль, промежуточное соединение 137), K_2CO_3 (780 мг, 5,64 ммоль) и CH_3CN (15 мл) добавляли в колбу объемом 40 мл. Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (1X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением продукта (700 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}N_7O_6S$ 743,4, полученное m/z - 744,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановая кислота. n-Bu_4NOH (1,7 г, 16 ммоль) добавляли к раствору (*S)-метил-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропаноата (400 мг, 0,538 ммоль) и t-BuOH:H_2O (3:1, 20 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов, выливали в водный раствор NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, промывали солевым раствором (3X), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном

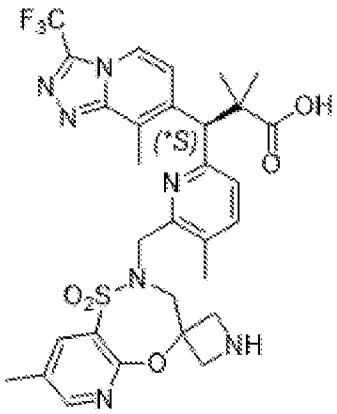
давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюент: MeCN/H_2O с 0,225% HCOOH, градиент от 12% до 42%) и выделенный продукт объединяли с другой партией (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (200 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}N_7O_6S$, 729,3; полученное m/z - 730,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34-8,29 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,42-4,35 (м, 2H), 4,23-4,16 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,81 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,59-2,52 (м, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,74-1,63 (м, 4H), 1,25 (с, 3H), 1,25-1,21 (м, 4H), 1,20 (с, 3H), 1,04-0,93 (м, 2H), 0,67-0,53 (м, 2H).

Пример 629: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение получали (24 мг) в условиях, аналогичных описанным в примере 630, стадия B, где второй элюированный изомер из примера 630, стадия A, использовали вместо первого элюированного изомера из примера 630, стадия A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, 659,2, полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,50-8,45 (м, 1H), 8,29 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,0 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,26 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, J=10,0 Гц, 2H), 3,86-3,74 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).

Пример 630: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

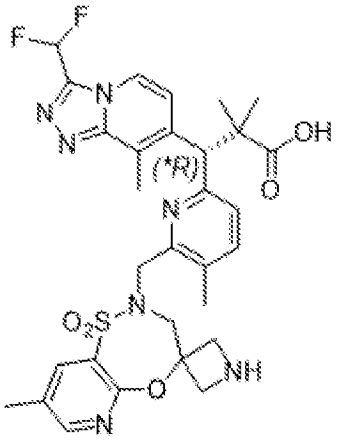


Стадия A: *трет*-бутил-2'-((6-(3-(трет-бутокси)-2,2-диметил-1-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-оксопропил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. DIAD (162 мг, 0,801 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-(6-(гидроксиметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 197, 250 мг, 0,522 ммоль), *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида (промежуточное соединение 153, 223 мг, 0,627 ммоль) и PPh_3 (222 мг, 0,846 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °C. Обеспечивали медленное нагревание смеси до комнатной температуры в течение 3 часов, после чего смесь выливали в воду и затем экстрагировали дихлорметаном. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-NX, 150×30 мм x 5 мкм, элюент: от 66% до 96% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,2% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров. Смесь очищали посредством СФХ, используя хиральную неподвижную фазу (колонка Regis (S, S) Whelk-O1, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, элюент: 50% изопропанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (120 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3, полученное m/z - 816,3 $[M+H]^+$. Второй элюированный изомер (110 мг) был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3, полученное m/z - 816,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую первый элюированный изомер из примера DK 518, стадия A (160 мг, 0,196 ммоль) и 4 M раствор HCl в диоксане (10 мл) в смеси диоксан-ацетонитрил (3:1, 8 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч. смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством СФХ с использованием

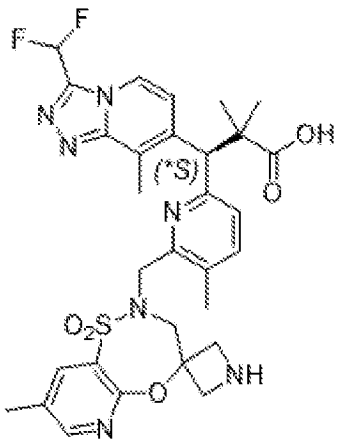
хиральной неподвижной фазы (колонка Daicel Chiralpak IG, 250 мм x 50 мм x 10 мкм, элюент: 50% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 33%) в виде белого твердого вещества после концентрации досуха лиофилизацией. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, 659,2, полученное m/z - 660,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50-8,45 (м, 1H), 8,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,0 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,24 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,91 (д, J=10,0 Гц, 2H), 3,85-3,75 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).

Пример 631: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (30,4 мг) для хирального разделения, описанного в примере 631, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, 641,2, полученное m/z - 642,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J=52 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,83 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,25 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,03-3,88 (м, 4H), 3,84-3,78 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,21-1,13 (м, 6H).

Пример 632: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



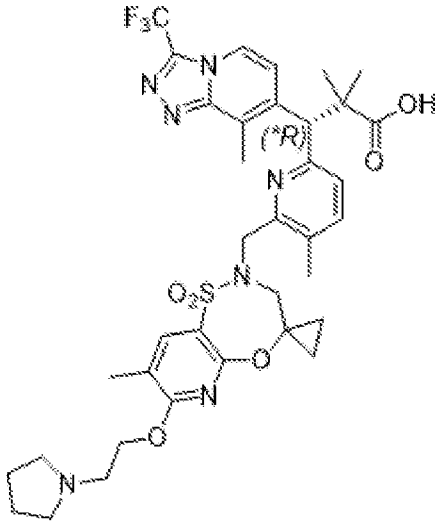
Стадия A: *трет*-бутил-2'-((6-(1-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-8'-метил-2 ',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат-1',1'-диоксид. Указанное в заголовке соединение (490 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 642, стадия A, где метил-3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 196) использовали вместо *трет*-бутил-3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата и *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 153) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_7S$, 755,3, полученное m/z - 756,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (уш. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,57-4,49 (м, 2H), 4,06-3,93 (м, 6H), 3,55 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия B: метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (400 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 642, стадия B, где *трет*-бутил-2'-((6-(1-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид использовали вместо *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{35}F_2N_7O_5S$, 655,3, полученное m/z - 656,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-

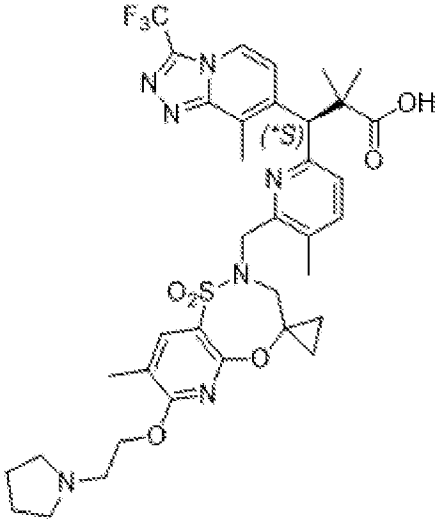
2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащая NaOH (68 мг, 1,7 ммоль) и метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат (340 мг, 0,519 ммоль) в смеси THF-вода (1:1, 4 мл), перемешивали при 75 °C. Через 6 часов обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и затем регулировали pH до 6-7 путем добавления 1 H водного раствора HCl. Смесь выливали в воду и затем экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Green ODS, 150×30×5 мкм, элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 54%) в виде смеси энантиомеров. Смесь очищали посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (колонка Daicel Chiralpak IG, 250 мм x 50 мм x 10 мкм, элюент: 50% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением двух изомеров, каждый из которых дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 40 мм x 10 мкм (элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN в воде с 0,225% HCOOH). Первый элюируемый изомер (35 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, 641,2, полученное m/z - 642,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J=52 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,0 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,24 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,03-3,88 (м, 4H), 3,82-3,77 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,18 (с, 6H).

Пример 633: (*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (87,2 мг) для хирального разделения, описанного в примере 634, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3, полученное m/z - 758,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,73-3,61 (м, 2H), 2,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,56-2,52 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,72-1,63 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,07-0,95 (м, 2H), 0,82 (с, 2H).

Пример 634: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота

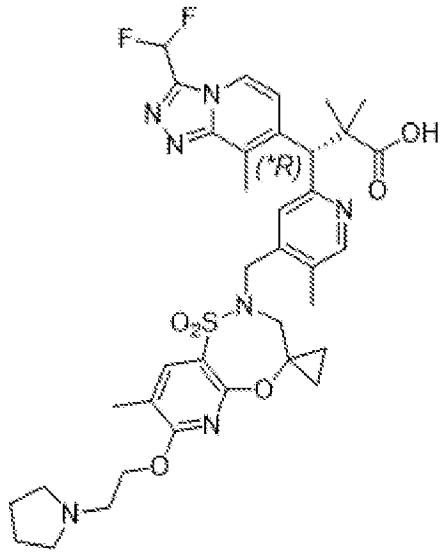


Стадия A: *трет*-бутил-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (500 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 642, стадия A, используя *трет*-бутил-3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 198) вместо трет-бутил-3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата и используя 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137) вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, 813,2, полученное m/z - 814,4 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащая *трет*-бутил-2,2-

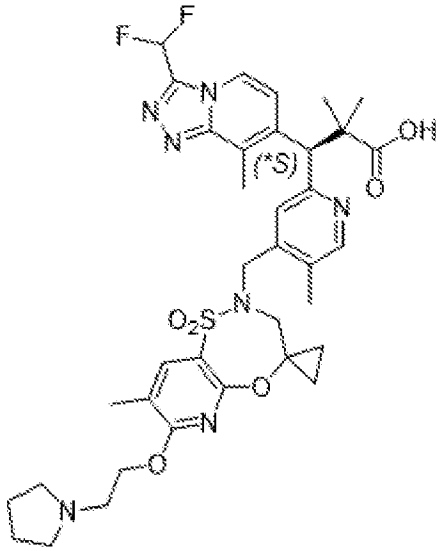
диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат (500 мг, 0,467 ммоль) и 4 М раствор HCl в диоксане (20 мл) в смеси диоксан-ацетонитрил (1:1, 10 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 16 часов смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 40 мм x 10 мкм (элюент: от 25% до 55% (об./об.) CH_3CN в воде с 0,225% HCOOH) с получением смеси энантиомеров. Смесь дополнительно очищали посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (колонка Daicel Chiralpak IG, 250 мм x 50 мм x 10 мкм, элюент: 50% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (88 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3, полученное m/z - 758,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 4,36-4,25 (м, 2H), 3,74-3,60 (м, 2H), 2,80 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,56-2,53 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,72-1,65 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,87-0,77 (м, 2H).

Пример 635: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



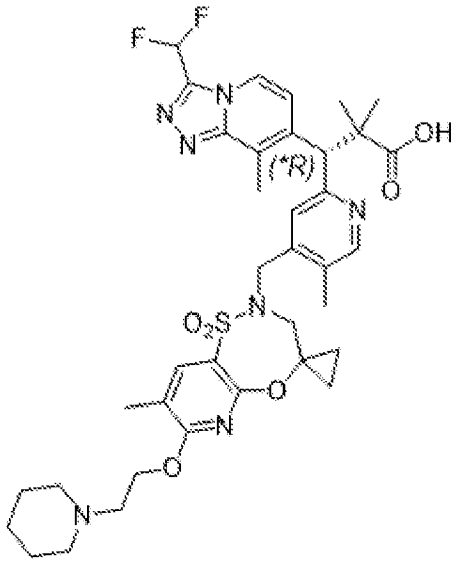
Второй элюированный изомер (57,6 мг) для хирального разделения, описанного в примере 636, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3, полученное m/z - 740,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35-8,30 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,84-7,56 (м, 1H), 7,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,36 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,22-4,13 (м, 2H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 4H), 2,78 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,69-1,64 (м, 4H), 1,25 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,75-0,60 (м, 2H).

Пример 636: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



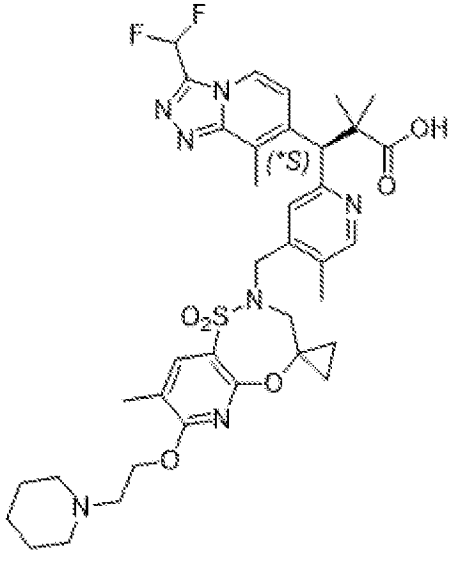
Указанное в заголовке соединение (58,6 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 640, где 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A с последующим разделением посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (колонка Daicel Chiralpak IG, 250 мм x 50 мм, 10 мкм, элюент: 50% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2). Первый элюированный изомер (58,6 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3, полученное m/z - 740,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35-8,31 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,56 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,37 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,44-3,42 (м, 4H), 2,79 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,70-1,66 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 0,99-0,90 (м, 2H), 0,73-0,56 (м, 2H).

Пример 637: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (51 мг) для хирального разделения, описанного в примере 638, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3, полученное m/z - 754,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,31 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,57 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,35 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,22-4,12 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,46-2,40 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,49-1,44 (м, 4H), 1,40-1,34 (м, 2H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,01-0,87 (м, 2H), 0,76-0,55 (м, 2H).

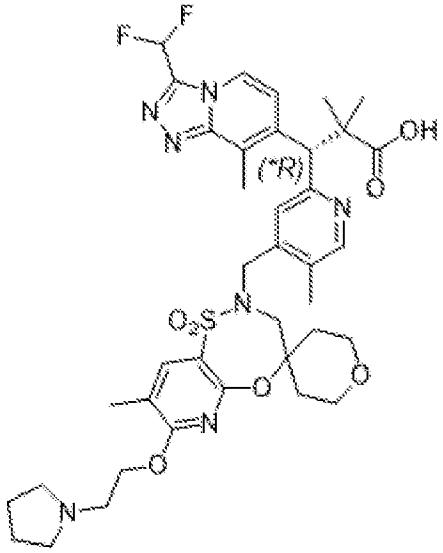
Пример 638: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (50,5 мг) получали с использованием аналогичной реакции и условий хирального разделения посредством СФХ, как описано в примере 640, где 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 136) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-

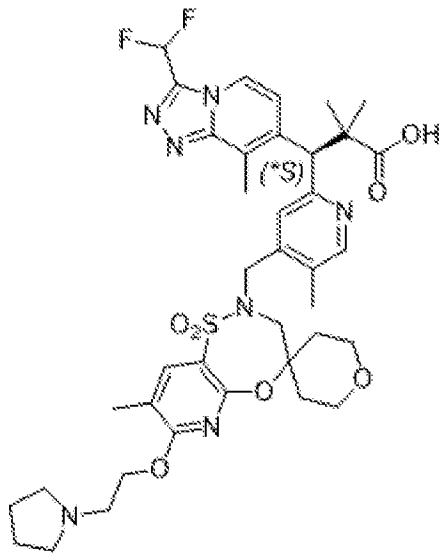
гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида на стадии A. Пример 638 был первым элюированным изомером и обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3, полученное m/z - 754,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,31 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,56 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,35 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,22-4,13 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,44-2,39 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,51-1,43 (м, 4H), 1,39-1,33 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,02-0,87 (м, 2H), 0,77-0,53 (м, 2H).

Пример 639: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (43,9 мг) для хирального разделения, описанного в примере 640, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3, полученное m/z - 784,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,32 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,54 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,44-4,36 (м, 4H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,69-3,53 (м, 4H), 3,50-3,40 (м, 4H), 2,81 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,70-1,65 (м, 4H), 1,61-1,49 (м, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 640: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.

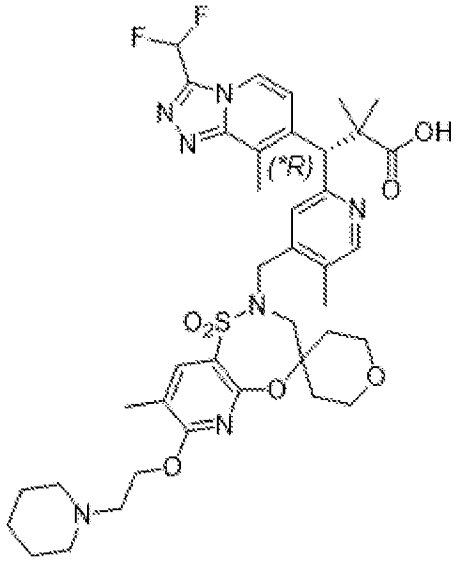


Стадия A: *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (340 мг) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 642, стадия A, где 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 134) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{55}F_2N_7O_7S$, 839,4, полученное m/z - 840,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. 4 H раствор HCl в диоксане (15 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (340 мг, 0,405 ммоль) в диоксане (10 мл). Через 20 часов смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (10 мл), а затем добавляли 4 H раствор HCl в диоксане (15 мл). Через 60 часов смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Green ODS, 150 мм x 30 мм x 5 мкм, элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN в H_2O с 0,225% HCOOH). Неочищенные фракции лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров (140 мг). Эту смесь разделяли посредством СФХ, используя хиральную неподвижную фазу (колонка Daicel Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, элюент: 35% изопропанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (42,2 мг) был обозначен (*S):

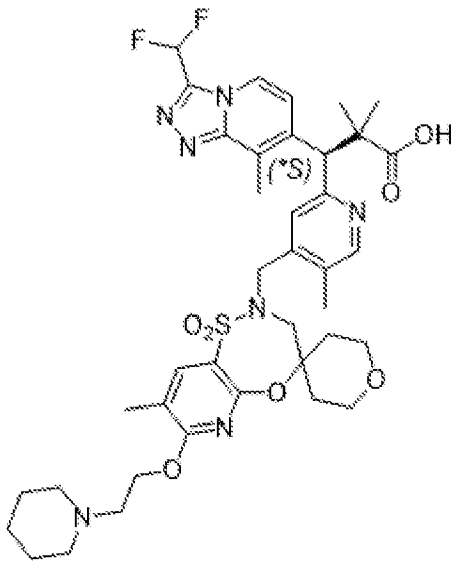
МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3, полученное m/z - 784,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,32 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,54 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,45-4,34 (м, 4H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,68-3,49 (м, 4H), 3,48-3,39 (м, 4H), 2,80 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,68 (с, 4H), 1,62-1,48 (м, 4H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 641: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (41,7 мг) для хирального разделения, описанного в примере 642, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3, полученное m/z - 798,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,55 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,43-4,35 (м, 4H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,72-2,64 (м, 4H), 2,45-2,42 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,55-1,45 (м, 8H), 1,39-1,34 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 642: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



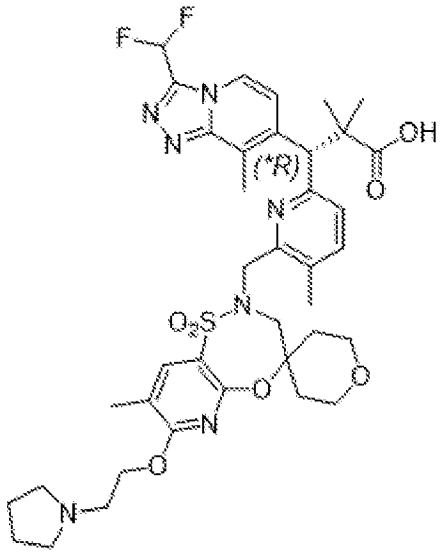
Стадия A: *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Смесь, содержащая *трет*-бутил-3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 192, 200 мг, 0,418 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 72, 155 мг, 0,377 ммоль) и карбонат калия (290 мг, 2,10 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) перемешивали при 80 °C. Через 16 часов обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 76%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$, 853,4, полученное m/z - 854,5 $[M+H]^+$.

Стадия B: метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат. Смесь *трет*-бутил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноата (350 мг, 0,41 ммоль), 4 H HCl в диоксане (8 мл) и 5 капель метанола перемешивали при комнатной температуре. Через 16 часов добавляли дополнительное количество 4 H HCl в диоксане (5 мл). Через 16 часов смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{51}F_2N_7O_7S$, 811,4, полученное m/z - 812,4

$[M+H]^+$.

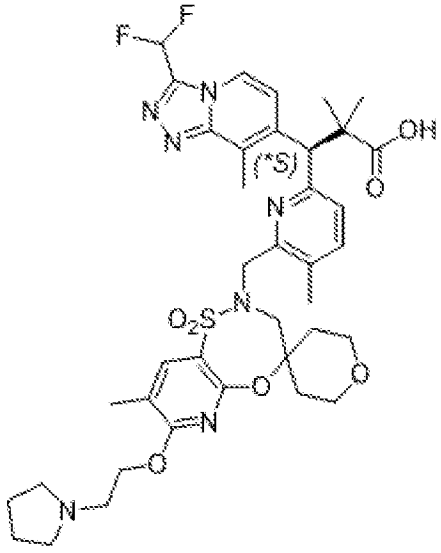
Стадия C: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота. Смесь, содержащую метил-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропаноат (330 мг, 0,406 ммоль) и $LiOH•H_2O$ (170 мг, 4,25 ммоль) в смеси диоксан: вода (1:1, 8 мл), перемешивали при 60 °C. Через 8 часов обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и регулировали pH до 6 путем добавления 1 M водного раствора HCl. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150×40 мм x 10 мкм, элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN в H_2O с 0,2% HCOOH). Неочищенные фракции лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров в виде желтого твердого вещества (140 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3, полученное m/z - 798,3 $[M+H]^+$. Эту смесь разделяли посредством СФХ, используя хиральную неподвижную фазу (колонка Daicel Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, элюент: 35% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (45 мг) был обозначен как (*S), который подвергали дополнительной очистке посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150×40 мм x 10 мкм, элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN в H_2O с 0,2% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (30,1 мг) в виде белого порошка после лиофилизации: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3, полученное m/z - 798,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,77-7,50 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,40-4,32 (м, 4H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,69-2,61 (м, 4H), 2,43-2,39 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,58-1,43 (м, 8H), 1,36-1,31 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 643: (*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (34,2 мг) для хирального разделения, описанного в примере 644, был обозначен как (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3, полученное m/z - 784,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 (т, J=52 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,44 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, J=11,1 Гц, 2H), 3,75-3,56 (м, 4H), 2,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,75-1,63 (м, 6H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

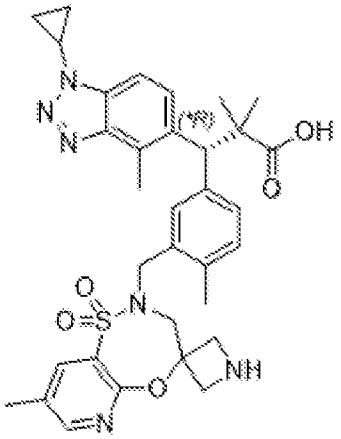
Пример 644: (*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (24,2 мг) получали с использованием условий реакции, аналогичных описанным в примере 640, где *трет*-бутил-3-(6-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 194) использовали вместо *трет*-бутил-3-(4-(хлорметил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-

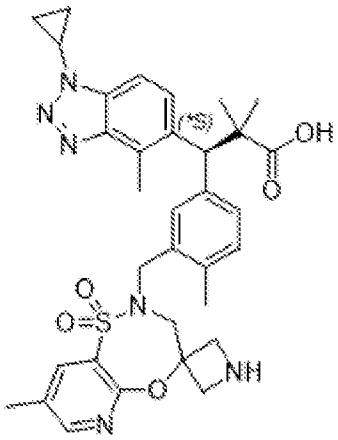
а]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноата на стадии A с последующим разделением посредством СФХ с использованием хиральной неподвижной фазы (колонка Regis (S,) Whelk-O1, 250 мм x 50 мм, 10 мкм, элюент: 50% этанола, содержащего 0,1% об./об. 25% водного раствора аммиак:CO_2) и затем дополнительной очисткой посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 25 мм x 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN в воде с 0,225% HCOOH) на стадии B. Первый элюированный изомер был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3, полученное m/z - 784,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 (т, J=52 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (т, J=52 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,44 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,86 (т, J=11,1 Гц, 2H), 3,75-3,56 (м, 4H), 2,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,75-1,63 (м, 6H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 645: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



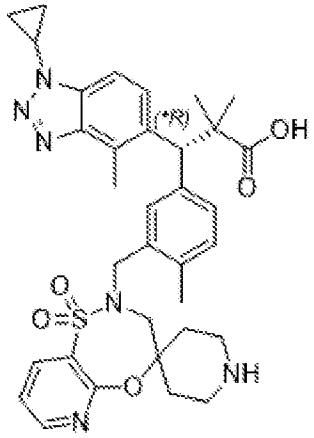
Второй элюированный изомер (41 мг) из хирального разделения, описанного в примере 646, был обозначен как (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; полученное m/z - 631,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40-8,26 (м, 1H), 8,12-8,01 (м, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,23-7,00 (м, 3H), 4,72 (с, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 4,19-3,64 (м, 7H), 2,81 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,42-1,17 (м, 11H).

Пример 646: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



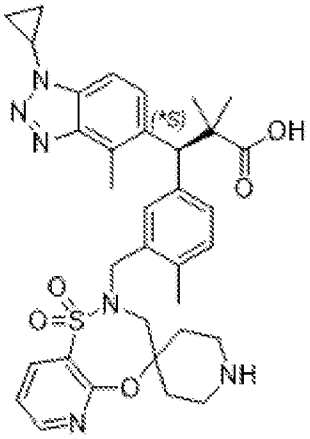
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 651) разделяли посредством хиральной СФХ (AD-H, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% изопропанола с 0,1% DEA) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (48 мг) был обозначен как (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; полученное m/z - 631,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,21 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,52 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,31-4,18 (м, 1H), 4,11-3,79 (м, 4H), 3,70-3,59 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,37-1,07 (м, 11H).

Пример 647: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



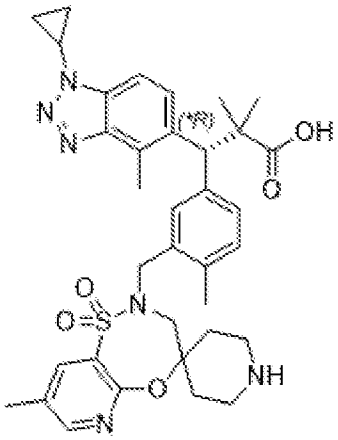
Второй элюированный изомер (63 мг) из хирального разделения, описанного в примере 648, был обозначен как (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55-8,51 (м, 1H), 8,24-8,19 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,05-6,97 (м, 1H), 5,17-4,96 (м, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,23-2,79 (м, 8H), 2,74 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,64-1,46 (м, 1H), 1,30-1,15 (м, 9H), 1,01-0,94 (м, 3H).

Пример 648: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (пример 652) разделяли посредством хиральной СФХ (AD-H, подвижная фаза: 50% CO_2, 50% изопропанола с 0,1% DEA) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер (63 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56-8,50 (м, 1H), 8,25-8,19 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,36-7,15 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 1H), 5,19-4,97 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,27-2,80 (м, 8H), 2,74 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,68-1,44 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 9H), 1,04-0,93 (м, 3H).

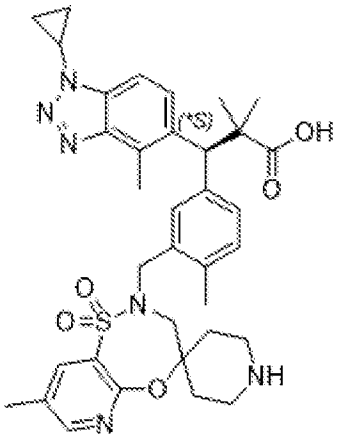
Пример 649: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (58 мг) из хирального разделения, описанного в примере 650, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; полученное m/z - 659,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,31 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,36-7,12 (м, 2H), 7,05-6,98 (м, 1H), 5,25-4,89 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 4,35-4,21 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 3,27-2,81 (м, 8H), 2,73 (с,

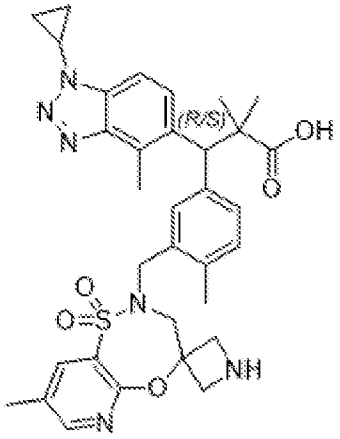
3H), 2,37 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,69-1,47 (м, 1H), 1,29-1,12 (м, 9H), 1,05-0,92 (м, 3H).

Пример 650: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 653) разделяли посредством хиральной СФХ (OD-H, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH) с получением двух энантиомеров. Первый элюированный изомер (62 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; полученное m/z - 659,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,32 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,37-7,14 (м, 2H), 7,03-6,99 (м, 1H), 5,24-4,91 (м, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H), 4,36-4,23 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 3,13-2,82 (м, 8H), 2,73 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,55 (с, 1H), 1,29-1,15 (м, 9H), 1,03-0,93 (м, 3H).

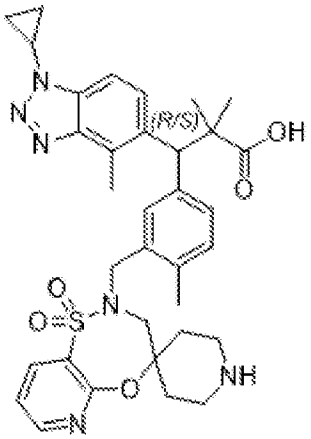
Пример 651: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (127 мг, выход 37%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 653, где *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 153) использовали вместо *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-

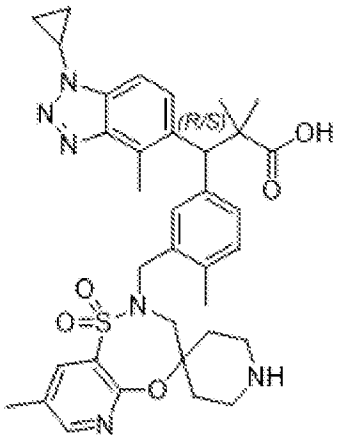
дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; полученное m/z - 631,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25-8,22 (м, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 2,19-2,13 (м, 3H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,94-3,77 (м, 3H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,37-1,08 (м, 11H).

Пример 652: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (150 мг, выход 39%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 653, где *трет*-бутил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид (промежуточное соединение 150) использовали вместо *трет*-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; полученное m/z - 645,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H), 8,69-8,37 (м, 2H), 8,31-8,22 (м, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,87-4,75 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 1H), 3,84-3,40 (м, 5H), 3,28 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,00-1,63 (м, 3H), 1,56-1,16 (м, 11H).

Пример 653: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



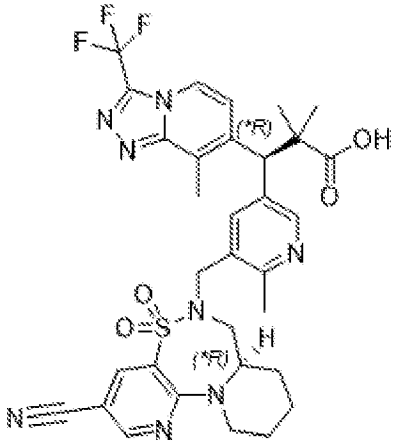
Стадия A: *трет*-бутил-2'-(5-(1-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат 1',1'-диоксид. Метил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 184, 300 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ACN (3,5 мл). Добавляли трет-бутил-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 152, 281,7 мг, 0,735 ммоль) и карбонат калия (393 мг, 2,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем разбавляли водой и EtOAc и полученную двухфазную смесь отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (524,1 мг, выход 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{52}N_6O_7S$, 772,4; полученное m/z - 773,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановая кислота. Раствор LiOH (2 M, 0,35 мл, 0,7 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1,5 мл) добавляли к *трет*-бутил-2'-(5-(1-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил)-2-метилбензил)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1-карбоксилат-1',1'-диоксиду (516 мг, 0,668 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 часов. Добавляли дополнительное количество 2 M раствора LiOH (1 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Дополнительно добавляли 2 M раствор LiOH (1 мл) и 1,4-диоксан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C дополнительно в течение ночи. По истечении этого времени обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и

подкисляли до pH 4 с помощью 1 M HCl. Двухфазную смесь отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (440 мг, выход 87%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{40}H_{50}N_6O_7S$, 758,3; полученное m/z - 759,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Раствор 20% TFA в DCM (6 мл) добавляли к 3-(3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоте (440 мг, 0,58 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем концентрировали при пониженном давлении из EtOAc три раза. Материал очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, содержащая 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, выход 43%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; полученное m/z - 659,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10-7,98 (м, 1H), 7,48-7,30 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,14-6,96 (м, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,80-3,41 (м, 5H), 3,39-3,16 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,97-1,63 (м, 3H), 1,48-1,14 (м, 11H).

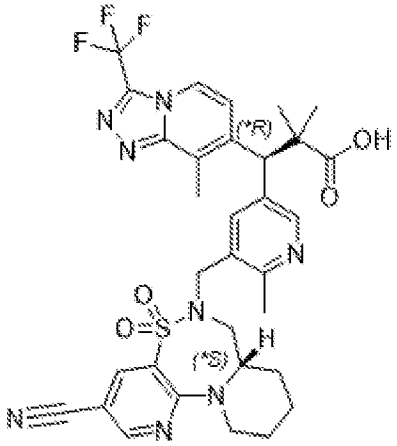
Пример 654: (*R)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (38 мг) из хирального разделения, описанного в примере 655, был обозначен (*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; полученное m/z - 683,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,44 (м, 2H), 8,23-8,19 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,66-4,52 (м, 2H), 4,41-4,34 (м,

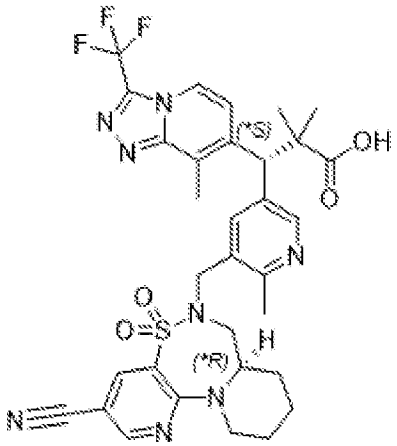
1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 3,39-3,24 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,85-1,60 (м, 4H), 1,51-1,45 (м, 1H), 1,45-1,32 (м, 6H), 1,28-1,24 (м, 1H).

Пример 655: (*R)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй пик хирального разделения, описанный в примере 657, дополнительно очищали посредством хиральной СФХ (AS-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух изомеров. Первый элюированный изомер (42 мг) был обозначен (*R/*S): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; полученное m/z - 683,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,66-4,52 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,38-3,22 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,51-1,46 (м, 1H), 1,46-1,34 (м, 6H), 1,26 (с, 1H).

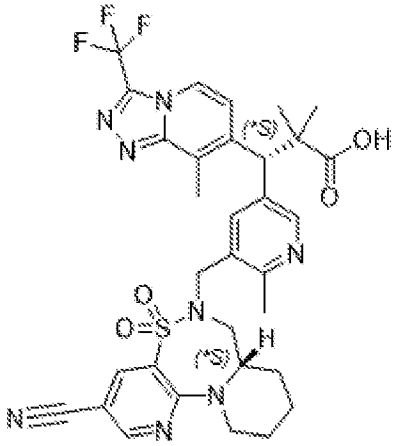
Пример 656: (*S)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер после первого пика (37 мг) при хиральном разделении, описанном в примере 657, был обозначен (*S/*R): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; полученное m/z - 683,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,72-4,64 (м, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 4,42-4,35 (м, 1H), 4,18-4,09

(м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 1,85-1,65 (м, 4H), 1,40-1,31 (м, 6H), 1,28-1,23 (м, 1H).

Пример 657: (*S)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Стадия A: метил-3-(5-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Раствор метил-3-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 185, 511 мг, 1,17 ммоль), 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (промежуточное соединение 95, 507 мг, 1,76 ммоль) и трифенилфосфина (494 мг, 1,88 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты. Добавляли DBAD (438 мг, 1,90 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 50°C в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество 3-хлор-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-5,5-диоксида (250 мг), трифенилфосфина (300 мг), DBAD (300 мг) и THF (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (400 мг, выход 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{35}ClF_3N_7O_4S$, 705,2; полученное m/z - 706,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 3-(5-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. 2 M водный раствор гидроксида лития (1,5 мл, 3,0 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(5-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (400 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл).

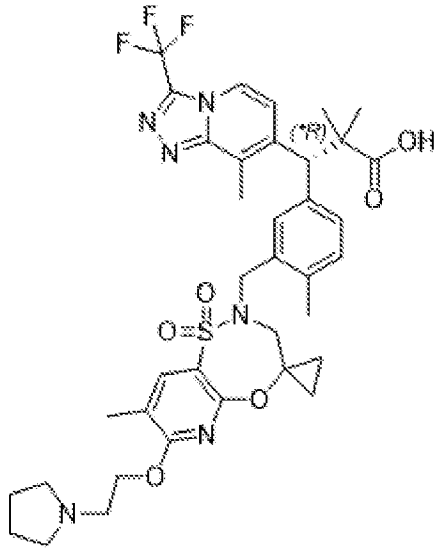
Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи, в течение ночи и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли 1 М водный раствор HCl до достижения pH 4. Добавляли EtOAc и разделяли полученную двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. В результате этого экстрагирования получали несколько фракций органического растворителя, которые объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (417 мг, выход 106%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{33}ClF_3N_7O_4S$, 691,2; полученное m/z - 692,2 $[M+H]^+$.

Стадия C: 3-(5-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. DMA (3 мл) добавляли к смеси 3-(5-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты (417 мг, 0,602 ммоль), цианида цинка (144,5 мг, 1,23 ммоль), XPhos Pd G2 (53,3 мг, 0,068 ммоль) и порошка цинка (20 мг, 0,3 ммоль). Через реакционную смесь барботировали аргон в течение 1 минуты, затем реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 часов. По истечении этого времени реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали и очищали препаративной щелочной ВЭЖХ (XBridge C_{18}, ацетонитрил-вода, 20 мМ NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; полученное m/z - 683,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: (*S)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. Смесь 3-(5-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d: 2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты сначала разделяли посредством хиральной СФХ (SFC-B, подвижная фаза: 70% CO_2, 30% MeOH), а затем хиральной СФХ (AS-H, подвижная фаза: 80% CO_2, 20% MeOH) с получением двух пиков: первого элюированного изомера (*S/*S) и второго элюированного изомера (*S/*R). Первый элюированный изомер (35 мг): МС: масса, рассчитанная для $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; полученное m/z - 683,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,43 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,91-2,79 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 1,87-1,66 (м, 4H), 1,45-1,30 (м, 6H), 1,28-1,24 (м, 1H).

Пример 658: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-

2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

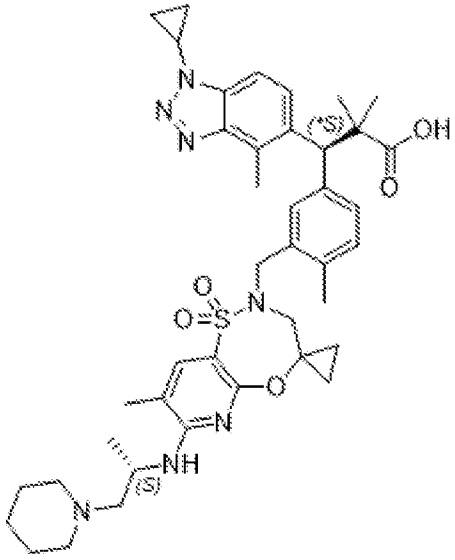


Стадия A: *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. Указанное в заголовке соединение (200 мг, 34%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 126, где 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137) использовали вместо 8'-метил-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,2',3,3',5,6-гексагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин] 1',1'-диоксида и *трет*-бутил-(*R)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 135) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. Масс, рассчитанная для $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; полученное m/z - 407,3 $[M+2H]^{2+}$.

Стадия B: (*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. В круглодонную колбу объемом 25 мл, оснащенную конденсатором с обратным холодильником, добавляли *трет*-бутил-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (200 мг 0,246 ммоль), DCM (4,0 мл) и TFA (1 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Смесь обрабатывали этилацетатом/гексанами и осажденный материал сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (180 мг,

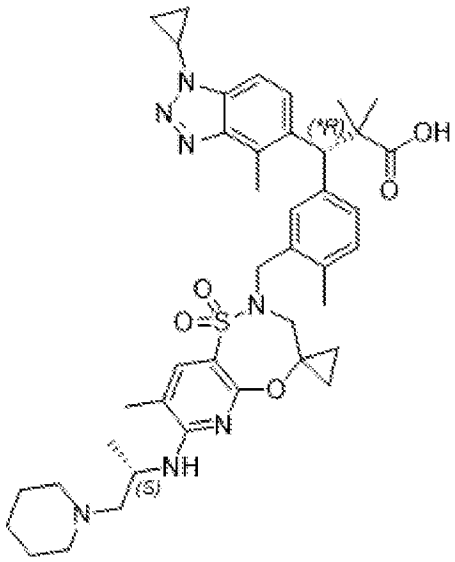
84%) в виде соли TFA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; полученное m/z - 757,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,51 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 4,27-4,08 (м, 2H), 3,63-3,37 (м, 6H), 3,18-3,13 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,98-0,90 (м, 2H), 0,64-0,45 (м, 2H).

Пример 659: (*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



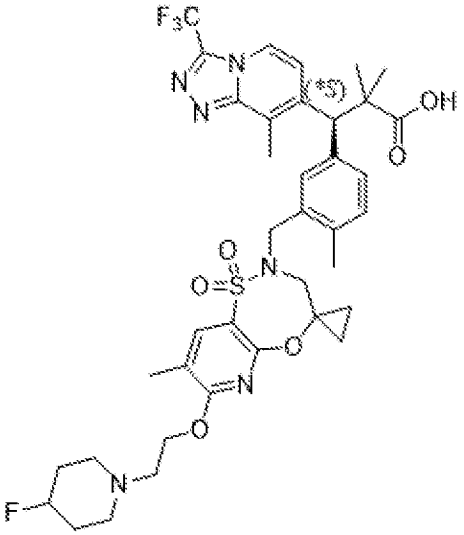
Смесь изомеров (R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты (пример 618) разделяли посредством хиральной СФХ (IC, подвижная фаза: 55% CO_2, 45% EtOH с 0,3% $iPrNH_2$) с получением двух диастереомеров. Первый элюированный изомер (131 мг) был обозначен (*S): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; полученное m/z - 756,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,62 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,23-3,91 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,47-2,30 (м, 6H), 2,29-2,21 (м, 4H), 2,11-2,04 (м, 3H), 1,52-1,42 (м, 4H), 1,42-1,34 (м, 2H), 1,28-1,11 (м, 11H), 1,08-1,01 (м, 3H), 0,97-0,81 (м, 2H), 0,48-0,40 (м, 1H), 0,35-0,27 (м, 1H).

Пример 660: (*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Второй элюированный изомер (153 мг) из хирального разделения, описанного в примере 659, был обозначен (*R): МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; полученное m/z - 756,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,59 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,41-6,37 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,22-3,91 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,28 (м, 6H), 2,27-2,21 (м, 4H), 2,10-1,99 (м, 3H), 1,50-1,34 (м, 6H), 1,24-1,10 (м, 14H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,43-0,27 (м, 2H).

Пример 661: (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.

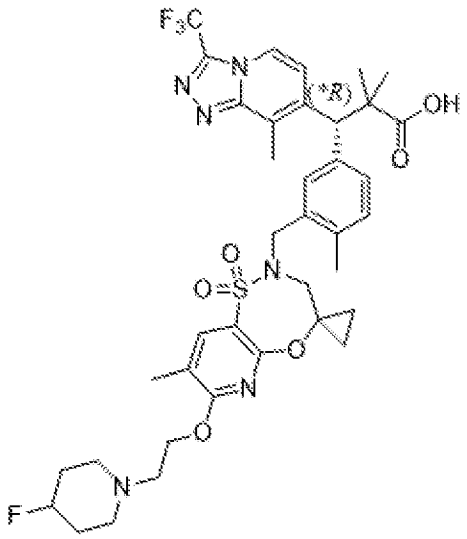


Стадия A: (*S)-бензил-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат. 7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (430 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение 202) добавляли к раствору (*S)-бензил-3-(3-

(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (промежуточное соединение 203, 620 мг, 1,17 ммоль), K_2CO_3 (618 мг, 4,47 ммоль) и CH_3CN (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов перед концентрацией досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат; Градиентное элюирование от 10:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{45}H_{50}F_4N_6O_6S$ 878,3, полученное m/z - 879,5 $[M+H]^+$.

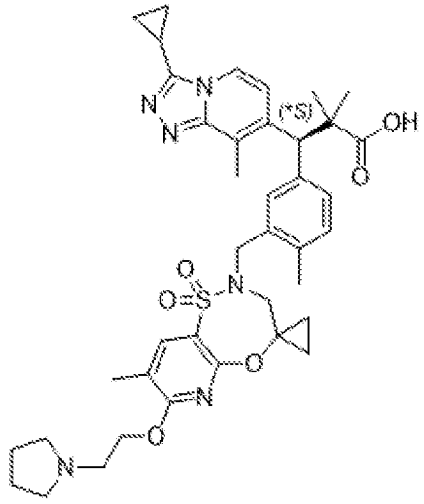
Стадия B: (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота. $LiOH•H_2O$ (335 мг, 7,98 ммоль) добавляли к раствору (*S)-бензил-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата (700 мг, 0,796 ммоль), 1,4-диоксана (10 мл) и H_2O (10 мл). Полученную смесь перемешивали при нагревании при 75°C в течение 12 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (5 мл), pH доводили до 6-7 водным раствором HCl (1 M) и экстрагировали этилацетатом (2X). В результате этого экстрагирования получали несколько фракций, которые объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюент: CH_3CN/H_2O с 0,225% HCOOH; градиентное элюирование от 28% до 58% (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (321 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$ 788,3, полученное m/z - 789,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,83-4,02 (м, 6H), 2,77-2,56 (м, 9H), 2,46-2,31 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,97-1,60 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,00-0,86 (м, 2H), 0,59-0,35 (м, 2H).

Пример 662: (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (350 мг, 62%) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 661, где (*R)-бензил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноат (промежуточное соединение 204) использовали вместо (*S)-бензил-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропаноата на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$, 788,3, полученное m/z - 789,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,28-7,04 (м, 4H), 4,85-4,56 (м, 2H), 4,45-4,30 (м, 2H), 4,24-4,00 (м, 2H), 3,22-2,92 (м, 1H), 2,72-2,58 (м, 8H), 2,45-2,31 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,99-0,84 (м, 2H), 0,60-0,39 (м, 2H).

Пример 663: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Стадия A: бензил-(*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат. $SOCl_2$ (0,3 мл, 4 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из бензил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-

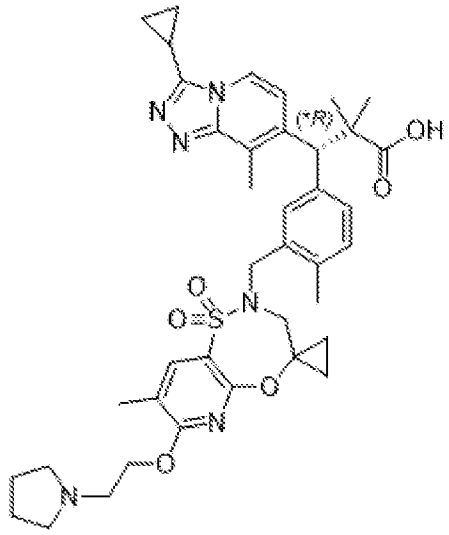
диметилпропаноата (промежуточное соединение 199, 400 мг, 0,827 ммоль) и дихлорметана (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (415 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$, 502,05; полученное m/z - 502,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,11-7,04 (м, 6Н), 7,00 (с, 1Н), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,23 (д, J=11,8 Гц, 1Н), 4,79 (д, J=11,8 Гц, 1Н), 4,64 (с, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н), 2,13 (уш. с, 1Н), 1,44 (с, 3Н), 1,41-1,38 (м, 1Н), 1,36 (с, 3Н), 1,34-1,18 (м, 3Н).

Стадия B: бензил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропаноат. Бензил-(*S)-3-(3-(хлорметил)-4-метилфенил)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметилпропаноат (415 мг, 0,827 ммоль), 8'-метил-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-1',1'-диоксид (промежуточное соединение 137, 321 мг, 0,908 ммоль), K_2CO_3 (343 мг, 2,48 ммоль) и ацетонитрил (20 мл) объединяли и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. По истечении этого времени суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали ацетонитрилом (5×3 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (677 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{46}H_{54}N_6O_6S$, 819,02; полученное m/z - 819,5 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропановая кислота. Бензил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'Н)-ил)метил)фенил)пропаноат (677 мг, 0,827 ммоль), MeOH (20 мл) и влажный Pd/C (100 мг, 10 масс.%) объединяли и полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (103,42 кПа (15 фунтов/кв. дюйм)) при комнатной температуре в течение 3 часов. По истечении этого времени суспензию фильтровали и фильтровальный осадок промывали MeOH (5 мл x 3). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, объединяли с другой партией того же соединения и очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Xtimate C18, 150 мм x 25 мм x 5 мкм, элюент: 25-55% CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH), с получением указанного в заголовке соединения (343,6 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}N_6O_6S$, 728,90; полученное m/z - 729,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,65 (с, 1Н), 4,36

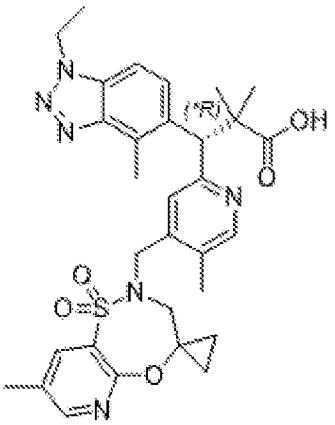
(т, J=5,6 Гц, 2H), 4,19-4,14 (м, 1H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 4H), 2,85 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,23 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,08-1,01 (м, 2H), 1,01-0,86 (м, 4H), 0,63-0,37 (м, 4H).

Пример 664: (*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение (326,1 мг) получали с использованием условий, аналогичных описанным в примере 663, где бензил-(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноат (промежуточное соединение 200) использовали вместо бензил-(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропаноата и конечное соединение очищали посредством препаративной кислотной ВЭЖХ (колонка Boston Green ODS, 150 мм x 30 мм x 5 мкм, элюент: 25-55% CH_3CN и H_2O с 0,225% HCOOH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{39}H_{48}N_6O_6S$, 728,90; полученное m/z - 729,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,39 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,22-4,18 (м, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 2,87 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,70 (с, 4H), 1,27 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,08 (д, J=2,6 Гц, 2H), 1,03-0,91 (м, 4H), 0,67-0,44 (м, 4H).

Пример 665: (*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановая кислота.



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано на схеме 1. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,2; полученное m/z - 605,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,69 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H),8,01-7,99 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,66 (к, J= 7,1 Гц, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,76-3,58 (м, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,47 (т, J= 7,3 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,95--0,81 (м, 2H), 0,67-0,51 (м, 2H).

Биологический анализ.

Эффективность связывания оценивали с помощью анализа ThermoFluor®, а клеточную активность в клетках HEK оценивали с помощью анализа ARE.

В анализе ARE используется репортерная клеточная линия люциферазы, где сигнал пропорционален активации NrF2 ARE. Клеточную линию можно приобрести у компании Promega и получить путем стабильной трансфекции клеток HEK293 с вектором (pGL4.11), содержащим элемент ответа ARE выше минимального промотора. Промотор инициирует экспрессию гена люциферазы светлячка luc2. При нарушении связывания KEAP1-Nrf2 соединением Nrf2 перемещается в ядро, где он связывается с ARE, и активирует транскрипцию люциферазы.

В анализе ARE используются следующие материалы. Клеточная линия HEK293 ARE-luc2P Glo-Response и система анализа люциферазы One-Glo были приобретены у компании Promega (Мэдисон, Висконсин). Модифицированная по способу Дульбекко среда Игла ((DMEM), низкое содержание глюкозы, GlutaMAX, пируват), фетальная бычья сыворотка (сертифицированная, инактивированная нагреванием), гигромицин B, фосфатно-солевой буфер Дульбекко были приобретены у компании Life Technologies (Гранд Айленд, Нью-Йорк). Раствор пенициллина, стрептомицина (100x) и 0,05% трипсин-EDTA были приобретены у компании Corning (Манассас, Виргиния). DMSO был приобретен у компании EMD Millipore.

Протокол анализа ARE является следующим: клетки поддерживали в среде для выращивания (DMEM+10% FBS, 200 г/мл гигромицина B, p-s) в диапазоне от 20 до 90% конфлюентности путем разделения дважды в неделю. За день до анализа клетки трипсинизировали, подсчитывали для определения количества жизнеспособных клеток и ресуспендировали в среде для анализа (DMEM+10% FBS, p-s) в концентрации 250000 клеток/мл. Пять тысяч клеток на лунку высевали в 384-луночный белый планшет для

культивирования тканей с покрытием из PDL (Greiner 781201-906) с добавлением 100% DMSO. В качестве низкого контроля использовали 100% DMSO. В каждый планшет помещали серию дозы из 11 точек контрольного соединения. Соединения точечно наносили на промежуточный планшет (384-луночный планшет Greiner № 781280 с V-образным дном) с использованием акустического дозатора Echo (Labscyte, Сан-Хосе, Калифорния). Размер точки составлял 240 нл.

В день анализа в лунки предварительно нанесенного планшета добавляли по 60 мл среды для анализа для получения 2X маточных растворов соединений с применением Combi (Thermo, Уолтем, Массачусетс). Соединение и среду смешивали на Janus и добавляли 20 мл 2х маточного раствора соединения на клеточный планшет, который уже содержал 20 мл среды для анализа после выращивания клеток. Максимальная доза соединения (конечная) составляла, как правило, 20 или 2 мМ, а конечная концентрация DMSO составляла 0,2%. Планшеты возвращали обратно в инкубатор тканевых культур на 24 часа.

На следующий день измеряли активность люциферазы в соответствии с протоколом производителя для люциферазного реагента One-Glo. Планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали уравновешивание до комнатной температуры в течение 30 мин. В каждую лунку добавляли сорок микролитров реагента One-Glo (уравновешенного до комнатной температуры) с помощью Combi. Планшеты перемешивали на орбитальном шейкере в течение 3 мин. Люминесценцию считывали на многопланшетном ридере BMG Pherastar (Кэри, Северная Каролина) с использованием протокола люминесценции (интервал 1 с).

Данные ответа на дозу анализировали в устройстве для скрининга Genedata с использованием модели нелинейной регрессии 4PL. Для анализа данных использовали необработанные подсчеты люминесценции, а также нормализованные значения.

Результаты тестирования соединений в анализе ARE представлены в таблице 4 в виде средних значений полученных результатов.

ThermoFluor® представляет собой флуоресцентный анализ (Tf), в котором оценивается аффинность связывания лиганда путем измерения влияния лиганда на термическую стабильность белка (Pantoliano, M. W., et al., J. Biomol. Screen 2010, 6, 429-40.). Данный подход может применяться в самых различных системах и имеет строгую теоретическую интерпретацию по количественной оценке равновесных констант связывания (K_D).

В эксперименте ThermoFluor®, в котором отслеживается стабильность белка при монотонном повышении температуры, лиганд, обладающий равновесным связыванием, заставляет срединную точку перехода в развернутое состояние (T_m) сместиться в область более высоких температур. Смещение температуры плавления, обозначенной как ΔT_m, пропорционально концентрации и аффинности лиганда. Эффективности соединений можно сравнивать по ранговому порядку значений ΔT_m при одной концентрации соединения или по значениям K_D, полученным по кривым концентрация-ответ.

Ниже представлена подробная информация о конструкции анализа KEAP1 KELCH ThermoFluor®: В анализе использовали домен Kelch KEAP 1 человека (321-624 ак). Белок экспрессировался в E. coli с 6His-меткой, которая была расщеплена перед получением для применения.

Эксперименты ThermoFluor® проводили с использованием приборов, принадлежащих компании Janssen Research and Discovery, L.L.C. после приобретения ей компании 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. В качестве флуоресцентного красителя использовали 1,8-ANS (Invitrogen). Растворы белка (KEAP Kelch) и соединения распределяли в черные 384-луночные полипропиленовые ПЦР-микропланшеты (Abgene) и сверху наносили слой силиконового масла (1 мкл, Fluka, тип DC 200) для предотвращения испарения.

Эталонные лунки содержали KEAP Kelch без соединений, и условия анализа были следующими: 1,1 мкМ (0,037 мг/мл) KEAP Kelch, 80 мкМ 1,8-ANS, 25 мМ PIPES, pH 7,0, 100 мМ NaCl, 0,002% Tween-20.

Аффинность связывания оценивали, как описано выше (Matulis, D. et al., Biochemistry 2005, 44, 5258-66), с использованием перечисленных ниже термодинамических параметров разворачивания белка.

$\Delta H_{(Tm)}$ = 50 ккал/моль

$\Delta C_{p(Tm)}$ = 4 ккал/моль

Эталонный KEAP Kelch T_m: 49,5 +/- 0,4

Данные анализа ThermoFluor представлены в таблице 4 в виде средних значений полученных результатов.

Таблица 4. Данные о связывании ThermoFluor и клеточном анализе ARE

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
1	0,042	35
2	0,162	180
3	0,041	35
4	0,24	79
5	0,518	110
6	0,089	42
7	0,127	74
8	0,188	660
9	<1	3,8
10	<1	5,2
11	0,024	4,2
12	*	2,7

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
13	0,079	37,8
14	*	0,7
15	*	0,3
16	838	233
17	*	3,6
18	*	1,5
19	1284	789
20	0,081	6,3
21	0,273	28
22	0,081	3,9
23	0,278	8,3
24	0,264	4,1
25	2,123	21
26	0,174	32
27	*	28,8
28	<1	23,5
29	<1	50,9
30	<1	73,7
31	*	9,9
32	*	13,6
33	<1	30,6
34	<1	118,7
35	<1	65,7
36	<1	15,2
37	<1	25,7
38	<1	7,2
39	4250	1260
40	н/и	н/и
41	<1	46
42	7540	3460
43	н/и	н/и
44	<1	54,3

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
45	42600	6555
46	<1	71,9
47	<1	17,9
48	820	6272
49	<1	71,9
50	<1	52
51	0,97	645,9
52	<1	8,2
53	<1	3,9
54	1790	955,6
55	<1	123,7
56	<1	48
57	5670	6658
58	2,4	225,7
59	1,2	115,8
60	41150	12313
61	<1	41,7
62	<1	19,2
63	14550	3279,9
64	<1	304,4
65	2,5	360
66	1	260
67	0,34	23
68	1,4	250
69	0,16	28,5
70	1,9	180
71	2,6	1160
72	5,4	1970
73	3	600
74	<1	24
75	<1	14
76	4,8	136,4

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
77	0,42	15,7
78	н/и	8,9
79	5,6	153,4
80	8	305,9
81	5,5	176
82	80	3350
83	<1	232
84	<1	80,5
85	2,2	1508
86	2,4	6241
87	1,3	2529
88	0,01	>20000
89	0,0054	6,9
90	*	4,2
91	<1	14,4
92	<1	28,6
93	<1	10
94	<1	54,2
95	2,5	1080
96	1,1	491
97	10	5288
98	*	16
99	<1	5,8
100	<1	13,3
101	<1	577,2
102	<1	695,8
103	1,6	9132
104	н/и	н/и
105	16	14427
106	21	>20000
107	<1	259,1
108	<1	405,9

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
109	*	128
110	<1	485,3
111	<1	588,2
112	<1	1312
113	н/и	490,3
114	*	145
115	<1	132,8
116	2680	991,1
117	<1	424,8
118	<1	324,5
119	<1	166,1
120	8560	19372
121	<1	156,6
122	8930	12990
123	<1	28,9
124	<1	28,8
125	<1	140,5
126	<1	6
127	<1	11,8
128	<1	307,6
129	<1	6,8
130	*	54,8
131	*	1,6
132	*	н/и
133	<1	2
134	<1	61,3
135	1,8	24
136	<1	8,3
137	5,8	300
138	<1	14
139	<1	3,3
140	<1	19

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
141	<1	3,9
142	<1	1,1
143	<1	45
144	<1	3,1
145	<1	1,1
146	<1	4,2
147	1,5	19
148	<1	15
149	8,6	250
150	<1	56
151	<1	10
152	0,12	6,5
153	<1	3
154	<1	59
155	<1	6,1
156	2,1	3,6
157	3,2	62
158	<1	6,2
159	~1,2	34
160	<1	19000
161	2,8	15890
162	<1	2440
163	<1	2750
164	2,3	11170
165	<1	1490
166	<1	7020
167	<1	1140
168	<1	480
169	1,2	5910
170	<1	110
171	<1	88
172	<1	19

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
173	4	540
174	<1	15
175	<1	5,3
176	<1	31
177	49	1390
178	30	440
179	58	2040
180	190	2880
181	110	1110
182	180	1390
183	1,6	370
184	1,4	130
185	12	2720
186	*	47
187	<1	550
188	<1	17
189	<1	11
190	<1	57
191	*	1,9
192	<1	1,4
193	*	1,7
194	*	2
195	<1	5,7
196	<1	15
197	<1	1,8
198	*	5,3
199	*	3,3
200	<1	61
201	300	>20000
202	*	13
203	*	150
204	*	5,9

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
205	<1	130
206	*	14
207	<1	11
208	<1	19
209	<1	8,8
210	<1	7,7
211	1,1	42
212	<1	3,7
213	<1	8
214	<1	5,1
215	<1	3,3
216	2	38
217	<1	11
218	<1	6,6
219	*	4,5
220	<1	61
221	19	580
222	14	350
223	190	5460
224	*	20
225	*	5
226	6	160
227	<1	22
228	<1	10
229	17000	2430
230	<1	480
231	<1	7
232	<1	2,6
233	<1	80
234	<1	3,3
235	<1	1,9
236	<1	6,8

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
237	1,5	19
238	<1	9,7
239	1,9	44
240	<1	85
241	<1	28
242	1,8	110
243	<1	35
244	<1	35
245	<1	140
246	<1	87,3
247	<1	225,2
248	<1	48,6
249	<1	28,6
250	<1	32,8
251	<1	24,1
252	<1	21,0
253	<1	1168,2
254	<1	3398,6
255	<1	921,7
256	<1	378,8
257	<1	574,1
258	<1	427,7
259	<1	200,9
260	<1	101,0
261	<1	1389,6
262	1,089	14,7
263	14,73	1158,2
264	<1	18,3
265	<1	31,2
266	<1	14,6
267	<1	90,4
268	<1	516,5

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
269	<1	365,1
270	1,28	2417,1
271	<1	22,9
272	<1	10,9
273	<1	25,8
274	1,19	51,2
275	8,69	399,4
276	<1	112,3
277	1,29	101,8
278	<1	467,2
279	<1	235,0
280	<1	4007,7
281	<1	480,5
282	<1	293,2
283	<1	4167,7
284	1,65	212,8
285	1,1	128,9
286	3,39	504,1
287	<1	28,1
288	<1	122,6
289	<1	19,3
290	<1	8,8
291	<1	86,8
292	<1	68,3
293	2,55	898,7
294	1,61	270,1
295	8,07	2090,3
296	<1	13,6
297	<1	6,0
298	<1	21,5
299	*	11,4
300	<1	5,0

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
301	<1	4,7
302	<1	2,8
303	<1	27,1
304	<1	2,9
305	<1	1,7
306	<1	9,4
307	*	2,0
308	<1	1,4
309	*	0,9
310	*	3,0
311	<1	9,3
312	<1	13,1
313	*	1,1
314	<1	1,0
315	287,1	147,8
316	*	1,3
317	<1	1,9
318	1990	598,3
319	н/и	44,5
320	830,6	19422,3
321	<1	22,0
322	*	22,4
323	297,5	16236,8
324	<1	16,7
325	<1	17,2
326	3235	4602,6
327	<1	6,9
328	<1	3,3
329	1878	1902,8
330	1592	7524,9
331	<1	17,1
332	<1	25,6

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
333	1715	3984,7
334	<1	5,2
335	2436	4622,7
336	*	1831,9
337	>10000	>19,9986
338	<1	13,1
339	80186	6319,8
340	1,24	629,1
341	18758	>19,9986
342	<1	5,6
343	32195	1573,6
344	*	4928,3
345	>10000	>19,9986
346	*	49,8
347	*	3576,0
348	*	19,2
349	*	1535,3
350	*	23,4
351	*	836,0
352	*	43,7
353	*	1405,7
354	<1	20,6
355	3070,4	1138,7
356	3547,3	11,8
357	<1	452,0
358	4464,8	23,3
359	<1	1234,0
360	<1	9,3
361	<1	60,4
362	<1	20,5
363	<1	12,9
364	н/и	н/и

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
365	<1	23,9
366	<1	407,2
367	<1	78,6
368	<1	255,7
369	<1	175,7
370	<1	11,3
371	<1	6,0
372	<1	2,9
373	<1	5,4
374	<1	4,8
375	<1	11,5
376	<1	57,3
377	<1	44,9
378	<1	4,0
379	<1	12,3
380	<1	14,1
381	2824,9	427,2
382	<1	1,8
383	<1	1,2
384	246	150,2
385	<1	1,8
386	1063,2	343,2
387	1234,8	270,2
388	<1	1,0
389	<1	12,1
390	<1	90,9
391	<1	26,7
392	<1	11,3
393	2103,8	4796,2
394	<1	40,1
395	<1	15,7
396	21782	4901,2

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
397	<1	11,0
398	<1	1,4
399	<1	92,9
400	<1	4,1
401	<1	2,7
402	<1	27,9
403	<1	20,8
404	<1	19,6
405	<1	7,4
406	*	3,6
407	*	1,47
408	1283,51	789,59
409	<1	2,64
410	2401,6	1220,67
414	*	11,04
415	*	5,10
416	*	2,53
417	<1	1,77
418	<1	0,96
419	<1	4,15
420	268,472	57,80
421	*	0,24
422	<1	1,30
423	586,273	409,07
424	<1	1,65
425	<1	96,89
426		0,90
427		293,43
428	<1	398,84
429	*	17840,20
430	7830,69	647,14
431	<1	2,84

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
432	<1	102,66
433	*	237,14
434	1,51496	3869,90
435	118,632	>20000
436	<1	2228,44
437	1,83992	4375,22
438	233,722	>20000
439	1,25603	2441,18
440	<1	713,51
441	60,3393	>20000
442	<1	553,35
443	<1	1104,84
444	21,2961	>20000
445	<1	715,81
446	<1	23,83
447	*	2,93
448	<1	217,52
449	<1	47,63
450	<1	25,10
451	<1	264,97
452	<1	116,04
453	<1	162,29
454	*	38,28
455	<1	797,63
456	<1	413,52
457	1,02	478,85
458	<1	276,31
459	1,19	202,96
460	2,73	119,15
461	1,19	68,66
462	13,73	2931,57
463	<1	27,65

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
464	*	24,68
465	<1	153,85
466	<1	123,91
467	<1	79,32
468	<1	502,34
469	<1	608,28
470	<1	472,50
471	<1	2632,69
472	<1	244,96
473	<1	103,66
474	<1	1577,61
475	<1	406,35
476	<1	218,88
477	2,60555	1682,29
478	<1	57,64
479	<1	48,84
480	<1	251,59
481	<1	1290,33
482	<1	701,13
483	<1	3450,64
484	<1	225,74
485	<1	155,56
486	1,83	332,58
487	<1	18,27
488	*	11,92
489	<1	29,79
490	<1	5,85
491	<1	5,53
492	<1	12,86
493	<1	1228,57
494	<1	577,30
495	<1	2861,54

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
496	<1	7,65
497	<1	4,47
498	<1	14,66
499	<1	12,78
500	*	6,55
501	*	34,54
502	*	3,92
503	*	2,58
504	*	7,22
505	н/и	н/и
506	*	7,83
507	*	0,73
508	<1	92,66
509	<1	70,37
510	<1	313,76
511	*	1,52
512	*	3,21
513	*	1,63
514	*	1,70
515	*	1,33
516	<1	11,08
517	*	10,33
518	<1	3,48
519	<1	15,97
520	<1	15,59
521	<1	1,97
522	*	5,06
523	<1	23,88
524	*	19,66
525	<1	38,83
526	<1	60,13
527	<1	22,23

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
528	<1	235,51
529	<1	29,07
530	*	10,25
531	<1	113,03
532	<1	41,70
533	<1	31,34
534	<1	99,20
535	<1	146,39
536	<1	59,66
537	<1	464,30
538	<1	58,91
539	<1	76,02
540	<1	26,71
541	<1	223,41
542	<1	59,65
543	<1	42,93
544	<1	278,23
545	*	49,82
546	н/и	>20000
547	602,28	9642,73
548	260,44	2741,58
549	84566,80	>20000
551	452,90	>20000
552	150,00	>20000
553	769,31	>20000
554	<1	181,18
555	<1	1,42
556	4944,24	1751,86
557	<1	0,56
558	343,48	194,98
559	*	4,69
560	<1	1,90

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
561	52,53	258,29
562	14,80	2487,14
563	20,96	>20000
564	322,70	>20000
565	59,42	>20000
566	*	6,81
567	*	2,60
568	*	191,87
569	*	1371,51
570	<1	1117,12
571	5849,25	>20000
572	*	391,74
573	<1	321,29
574	6746,84	14628,50
575	<1	6,62
576	<1	2,34
577	717,79	768,07
578	н/и	0,00
579	<1	27,77
580	1640,97	3238,92
581	н/и	0,00
582	<1	1,43
583	1614,73	765,77
584	<1	477,97
585	<1	252,81
586	6381,17	>20000
587	<1	17,41
588	<1	7,64
589	1447,77	1965,17
590	<1	33,17
591	<1	26,12
592	<1	17,60

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
593	<1	89,74
594	<1	3,30
595	4,28	139,16
596	<1	3,08
597	<1	2,79
598	<1	8,85
599	<1	246,38
600	<1	4,58
601	<1	4,79
602	<1	2,72
603	<1	54,97
604	<1	8,82
605	<1	109,42
606	1733,01	>20000
607	1363,33	7617,28
608	<1	9,12
609	634,02	>20000
610	<1	4,42
611	12844	574,12
612	61546	19856,40
613	<1	33,24
614	<1	0,71
615	<1	1,09
616	<1	2,14
617	<1	1,15
618	н/и	0,00
619	<1	4,48
620	<1	7,87
621	<1	5636,38
622	2529,3	3227,01
623	<1	7,50
624	18378,1	3662,69

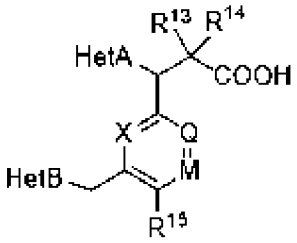
№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
625	<1	70,62
626	2979,89	229,14
627	<1	1,35
628	15428	>20000
629	131432	>20000
630	3,81	81,85
631	1,08	76,75
632	21227,6	18071,70
633	2261	1751,86
634	<1	9,53
635	1190,42	3594,18
636	<1	40,23
637	*	615,46
638	<1	20,10
639	1823,48	5170,11
640	<1	73,88
641	*	2294,03
642	<1	36,60
643	2418,8	9783,63
644	<1	51,69
645	<1	1,50
646	*	66,68
647	<1	11,61
648	*	1352,07
649	1450,11	4746,79
650	<1	4,36
651	н/и	н/и
652	н/и	н/и
653	н/и	н/и
654	*	6884,94
655	<1	138,01
656	*	3592,53

№ примера	Tf K_d (нМ)	Анализ ARE (нМ)
657	<1	74,99
658	1213,67	6053,41
659	<1	н/и
660	681,40	234,53
661	<1	н/и
662	568,20	308,04
663	<1	57,5
664	1840	>20000
665	180	497,00

* атипичные кривые доза-эффект, аффинность связывания не регистрировалась, NT означает, что соединение не тестировали в данном анализе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;



(I),

где

X представляет собой CH или N;

Q представляет собой CH или N;

M представляет собой CH или N;

где

если X представляет собой N, каждый из Q и M представляет собой CH;

если Q представляет собой N, каждый из X и M представляет собой CH; и

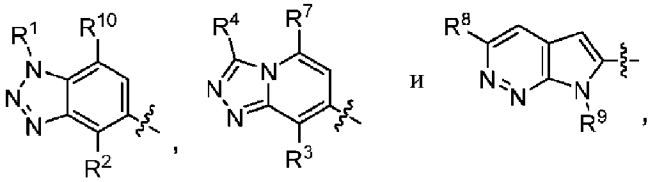
если M представляет собой N, каждый из X и Q представляет собой CH;

R^{15} представляет собой CH_3 или Cl;

R^{13} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

R^{14} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

HetA выбирают из группы, состоящей из



где

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_3-C_4циклоалкила, C_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, монозамещенного циклопропилом или циклобутилом;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^4 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_1-C_4пергалогеналкила и C_3-C_4циклоалкила;

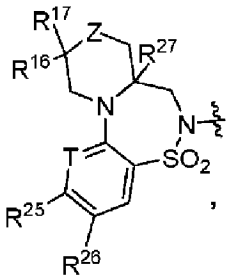
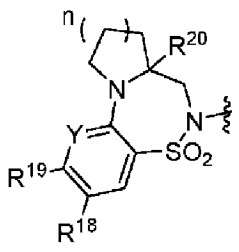
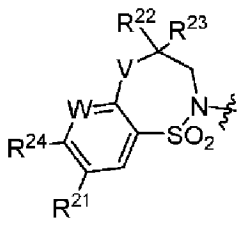
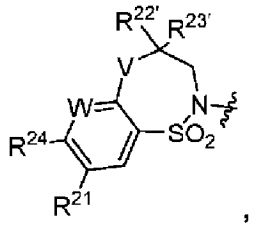
R^7 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^8 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^9 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, -OC_3-C_4циклоалкила и -OC_1-C_4пергалогеналкила;

HetB выбирают из группы, состоящей из

 ,  ,  и  ,

где

Z выбирают из группы, состоящей из O, CH_2, NH и $N(CH_3)$;

T представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

W представляет собой CH или N;

V представляет собой O или $N(CH_3)$;

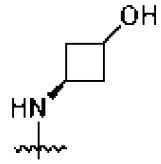
R^{16} представляет собой H или F;

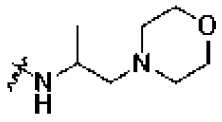
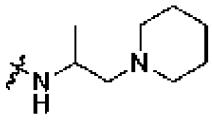
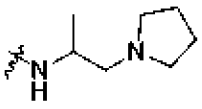
R^{17} представляет собой H или F;

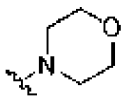
n равно 0, 1 или 2;

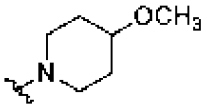
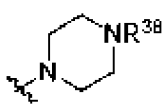
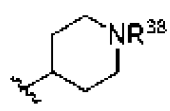
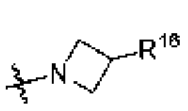
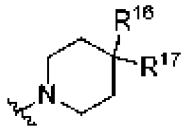
R^{18} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, $C(O)NH_2$, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

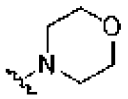
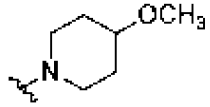
R^{19} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$;

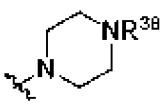
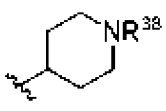
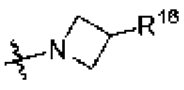
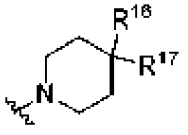
$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,

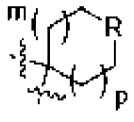
 ,  ,  ,  и  ; и

C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ и OH;

R^{20} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{21} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

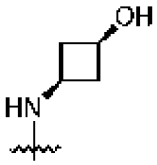
(a) функциональной группы 

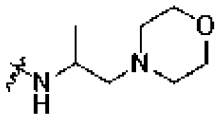
, где R выбирают из группы, состоящей из CH_2, NR^{38} и O, m равно 0 или 1, и p равно 0 или 1; или

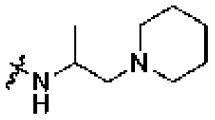
(b) функциональной группы  ;

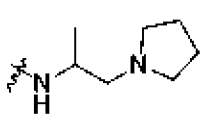
$R^{22'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила, и

$R^{23'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила;

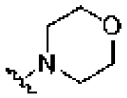
R^{24} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; C(O)NH$_2$; C(O)(NH)C_3-C_4циклоалкила; N(R^{38})C_1-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила; 

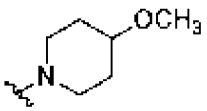
; 

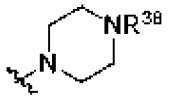
; 

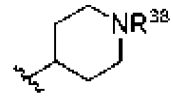
; 

; OC$_1$-C$_6$алкила;

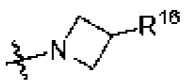
OC$_1$-C$_6$алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH$_3$, -O(CH$_2$)$_3$OH, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила; 

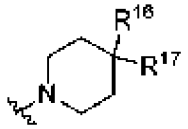
, 

, 

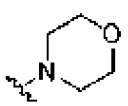
, 

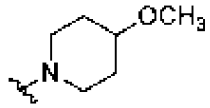
, 

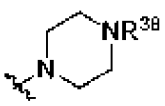
, 

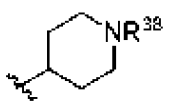
и 

;

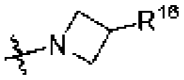
-N(R^{38})C_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, -OCH$_3$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4алкила, 

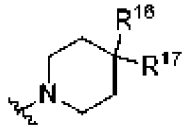
, 

, 

, 

, 

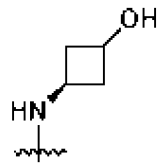
, 

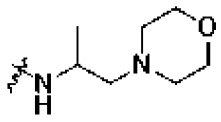
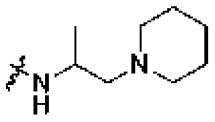
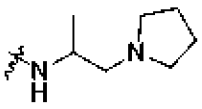
и 

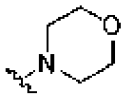
; и

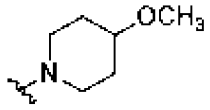
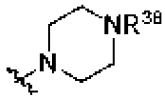
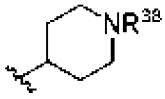
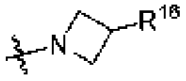
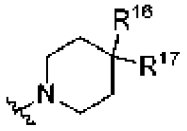
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ и OH;

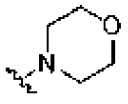
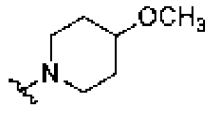
R^{25} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; C(O)NH$_2$;

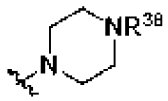
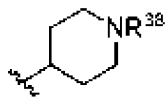
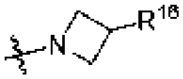
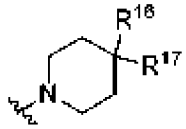
$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,

 ,  ,  ,  и  ; и

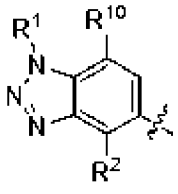
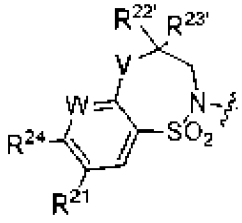
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{26} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

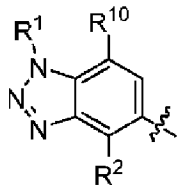
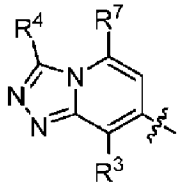
R^{27} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4алкила;

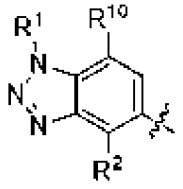
R^{38} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

при условии, что если HetA представляет собой  , то HetB не представляет собой  .

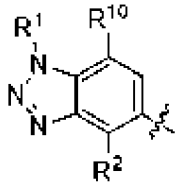
2. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

 или  .

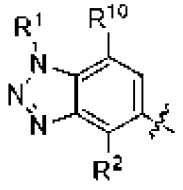
3. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

 .

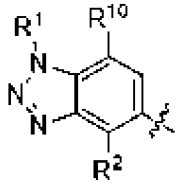
4. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

 , R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой C_1-C_4алкил.

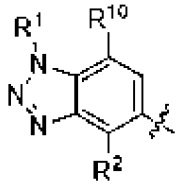
5. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

 , R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

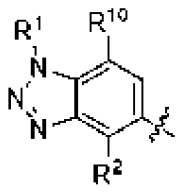
6. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

 , R^1 представляет собой C_1-C_2алкил, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

7. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

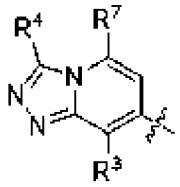
 , R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

8. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



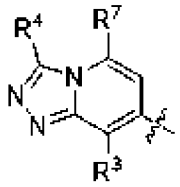
, R^1 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H и R^2 представляет собой CH_3.

9. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



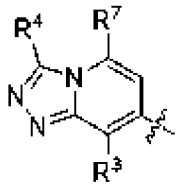
.

10. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



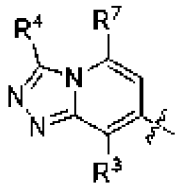
и R^4 представляет собой C_1-C_4алкил или C_1-C_4пергалогеналкил.

11. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



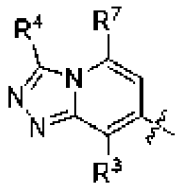
и R^4 представляет собой C_1-C_4пергалогеналкил.

12. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



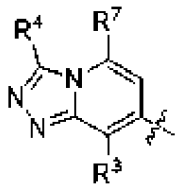
и R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил.

13. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



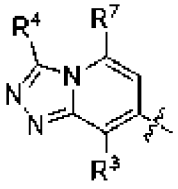
и R^4 представляет собой CF_3.

14. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



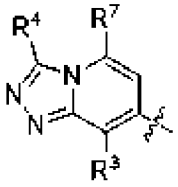
, R^4 представляет собой C_1-C_4пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_4алкил и R^7 представляет собой H.

15. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



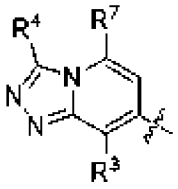
, R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_4алкил и R^7 представляет собой H.

16. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



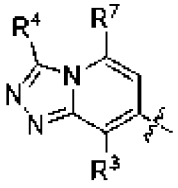
R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой C_1-C_2алкил и R^7 представляет собой H.

17. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой C_1-C_2пергалогеналкил, R^3 представляет собой CH_3 и R^7 представляет собой H.

18. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3 и R^7 представляет собой H.

19. Соединение по п. 1, где X представляет собой N.

20. Соединение по п. 1, где X представляет собой CH.

21. Соединение по п. 1, где R^{15} представляет собой CH_3.

22. Соединение по п. 1, где R^{15} представляет собой Cl.

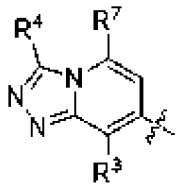
23. Соединение по п. 1, где R^{13} представляет собой CH_3.

24. Соединение по п. 1, где R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой H.

25. Соединение по п. 1, где R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

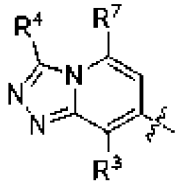
26. Соединение по п. 1, где R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

27. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



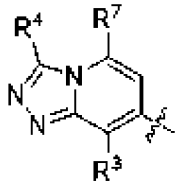
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H и X представляет собой N.

28. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



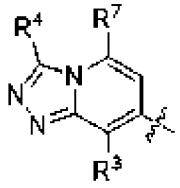
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N и R^{15} представляет собой CH_3.

29. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



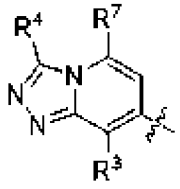
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

30. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



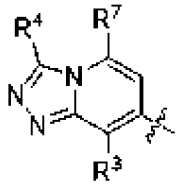
, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

31. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H и X представляет собой CH.

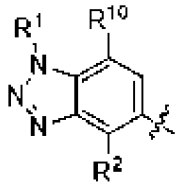
32. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



, R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7

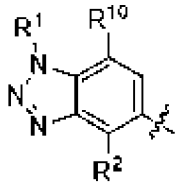
представляет собой H, X представляет собой CH и R^{15} представляет собой Cl.

33. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



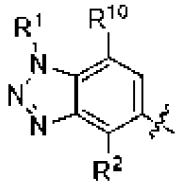
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3 и X представляет собой N.

34. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



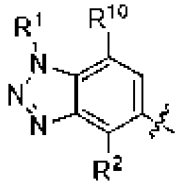
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3., R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

35. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



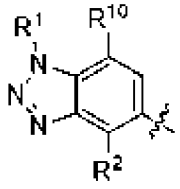
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой N и R^{15} представляет собой Cl.

36. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой



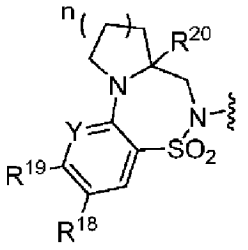
, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой H и R^{14} представляет собой H.

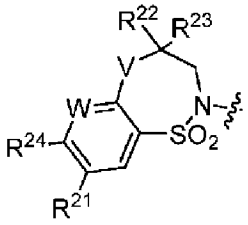
37. Соединение по п. 1, где HetA представляет собой

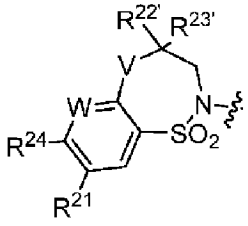


, R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^{10} представляет собой H, R^2 представляет собой CH_3, X представляет собой CH и R^{15} представляет собой Cl.

38. Соединение по п. 1, где HetB выбирают из группы, состоящей из

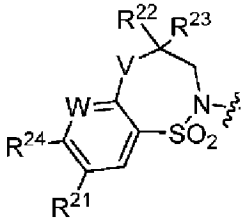


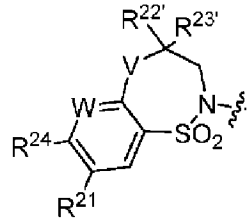
,


и


.

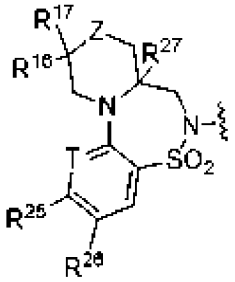
39. Соединение по п. 1, где HetB выбирают из группы, состоящей из



и


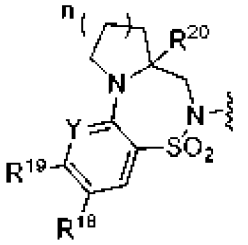
.

40. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



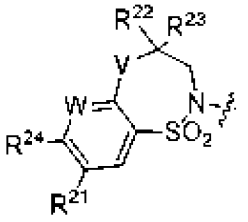
.

41. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



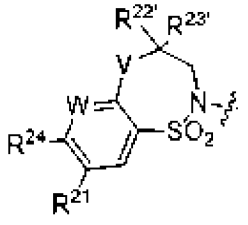
.

42. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



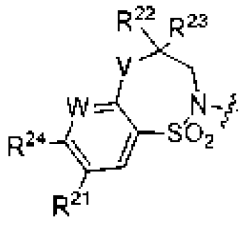
.

43. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



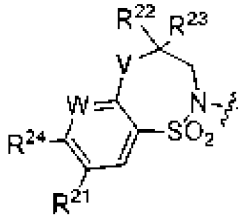
.

44. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



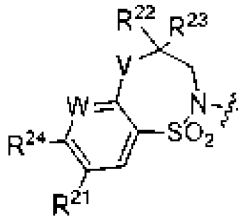
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой CH_2 или O, m равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

45. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



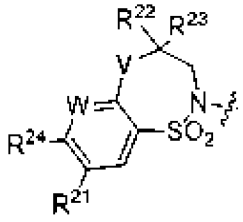
, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

46. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1 и p равно 1.

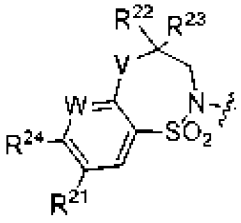
47. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой



, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет

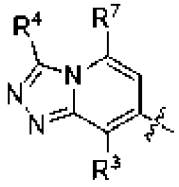
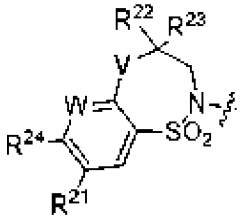
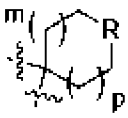
собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой C_1-C_4алкил и R^{14} представляет собой C_1-C_4алкил.

48. Соединение по п. 1, где HetB представляет собой

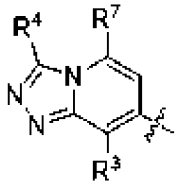
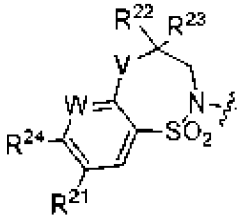


, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

49. Соединение по п. 1, где

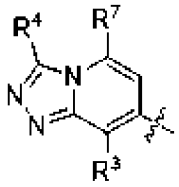
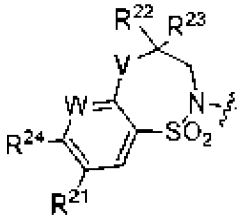
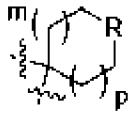
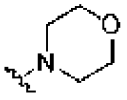
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

50. Соединение по п. 1, где

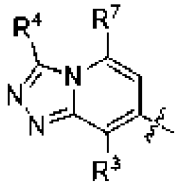
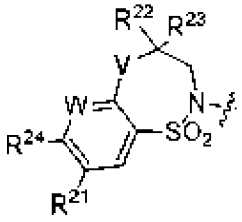
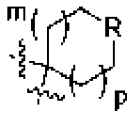
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CHF_2, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой CH, W представляет собой N, R^{24} представляет собой H, R^{21} представляет собой CH_3, R^{15} представляет собой CH_3, R^{13} представляет собой CH_3, R^{14} представляет собой CH_3, и R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием

функциональной группы  .

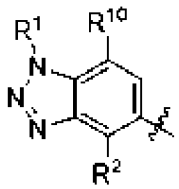
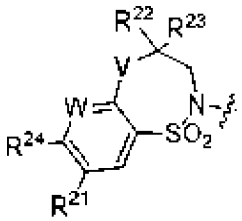
51. Соединение по п. 1, где

HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой CF_3, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3, R^{14} представляет собой CH_3 и R^{24} представляет собой OC_2-C_4алкил или OC_2-C_4алкил, замещенный  .

52. Соединение по п. 1, где

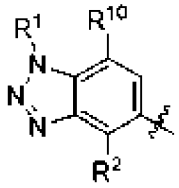
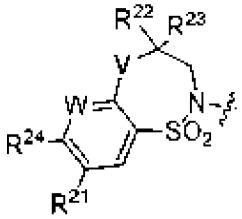
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^4 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой CH_3, R^7 представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой CH, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

53. Соединение по п. 1, где

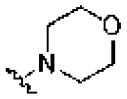
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^1 представляет собой CH_2CH_3, R^2 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H, X

представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

54. Соединение по п. 1, где

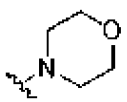
HetA представляет собой  , HetB представляет собой  , R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3, R^{10} представляет собой H, X представляет собой CH, Q представляет собой CH, M представляет собой N, R^{15} представляет собой CH_3, R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы  , где R представляет собой O, m равно 1, p равно 1, R^{13} представляет собой CH_3 и R^{14} представляет собой CH_3.

55. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, который замещен одним из циклопропила и циклобутила.

56. Соединение по п. 1, где R^{18} представляет собой OC_1-C_4алкил, замещенный одним из -OH, $-N(R^{36})R^{37}$ и  .

57. Соединение по п. 1, где R^{18} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

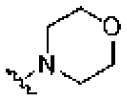
58. Соединение по п. 1, где R^{18} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из $C(O)NHCH_2CH_2OH$ и OH.

59. Соединение по п. 1, где R^{24} представляет собой OC_1-C_4алкил, замещенный одним из -OH, $-N(R^{36})R^{37}$ и  .

60. Соединение по п. 1, где R^{24} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

61. Соединение по п. 1, где R^{24} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из $C(O)NHCH_2CH_2OH$ и OH.

62. Соединение по п. 1, где R^{25} представляет собой OC_1-C_4алкил, замещенный

одним из -OH, -N(R^{36})R^{37} и  .

63. Соединение по п. 1, где R^{25} представляет собой NHC_1-C_4алкил, замещенный одним из OH и CH_3.

64. Соединение по п. 1, где R^{25} представляет собой C_1-C_4алкил, замещенный одним из C(O)$NHCH_2CH_2OH$ и OH.

65. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-

(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-

3-((5’-метил-1’,1’-диоксидо-5’H-спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5’-метил-1’,1’-диоксидо-5’H-спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1’,1’-диоксидоспиро[оксетан-3,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2’,3’-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксиэтил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксипропил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-гидрокси-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-циано-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-метоксипропил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-метоксипропокси)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-((7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(бутиламино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо3-(3-((7’-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-[3-[(4,4-диметил-1,1-диоксо-3H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-

пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-4-этил-8-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-

(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-5,5--диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой

кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'-(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-

4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((R-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((S-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-

метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3S*)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-дифтор-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-

7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(6-(((S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2S,3*R)-3-(3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-

диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-

метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-гидроксиэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

66. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

67. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

68. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

69. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-33-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

70. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

71. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

72. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

73. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

74. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

75. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)- 2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

76. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

77. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

78. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-

диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

79. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

80. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-

3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

81. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей и комбинаций.

82. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

83. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

84. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

85. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

86. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

87. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

88. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

89. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

90. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

91. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

92. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

93. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

94. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

95. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

96. Соединение по п. 65, представляющее собой

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановую кислоту; и

ее фармацевтически приемлемые соли.

97. Соединение по п. 65, выбранное из группы, состоящей из:

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты; и

их фармацевтически приемлемых солей.

98. Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, который страдает заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, связанные с взаимодействием KEAP1-Nrf2, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п. 1.

99. Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, который страдает заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, связанные с взаимодействием KEAP1-Nrf2, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, выбранных из группы, состоящей из:

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-

ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-гидроксипропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил-2,2'-диметил-3-(8-метил-3-трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,3'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-

(3-((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-(дифторметил-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2,(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-хлор-3-((1',1'-диоксидоспиро[бензо[b]]оксетиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин]-4,1'-циклопропан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил]-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-хлор-1',1'-диоксидоспиро(циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксиэтил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((2-гидроксипропил)амино-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-гидрокси-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3,-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-циано-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]тризоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-((3-метоксипропил)амино)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7'-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-1',1'-

диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-метоксипропокси)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(-3-((7’-((3-гидроксиэтил)(метил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-((7’-((2-морфолиноэтил)амино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1’,1’-диоксидо-7’-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(бутиламино)-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7’-((3-гидроксипропил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((7’-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-

метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((R)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4[триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-3-(3-((7'-(((*S)-4-гидроксибутан-2-ил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*R)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(3*S)-3-(5,8-диметил-3)-(трифторметил)-[1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-[3-[(5,5-диоксо-7a,8,9,10-тетрагидро-7H-пирроло[2,1-d][1,2,5]бензотиадиазепин-6-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-[3-[(4,4-диметил-1,1-диоксо-3H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил]-4-метил-фенил]-3-(1-этил-4-метил-бензотриазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-

диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-(дифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*R)-9-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-пиразино[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(3-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-4-этил-8-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-3-(трифторметил)-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-циано-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-2-карбамоил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-

диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-

d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-метил-3-((5'-метил-1',1'-диоксидо-5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-

1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-5,5--диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9-тетрагидро-6H-азето[2,1-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-бензо[f]пиридо[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-

бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-

тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-

пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)-этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’-(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((R-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((S-1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(((1-морфолинопропан-2-ил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-((2-морфолиноэтил)амино)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a][пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-

3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-((1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((S)-1-пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*S)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-(((*R)-8'-метил-1',1'-диоксидо-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(7-циклопропокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-

тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3S*)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(6-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(7-(дифторметокси)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(S*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-

диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R*)-3-(1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-дифтор-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-

метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3,7-диметил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-6-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*S)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-10,10-дифтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7a,8,10,11-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,4-d]пиридо[2,3-f][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((R)-4-этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин-2-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1,1-

диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-7a-метил-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1,1-диоксидоспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,3'-оксетан]-2(3H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(6-(((S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*R)-3-(6-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2-метил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-

b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*S)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-(((*R)-3-фтор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(3*S)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(3*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2-метил-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*R)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-этил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-(((*S)-3-метил-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(6-((3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*S)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(6-(((*R)-3-хлор-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8-фтор-1,1-диоксидо-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[бензо[b][1,4,5]оксатиазепин-4,4'-пиран]-2(3H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-хлор-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((8'-фтор-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(4-метил-3-((7'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(((S)-3-циано-5,5-диоксидо-7a,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3-f]пирроло[2,1-d][1,2,5]тиадиазепин-6(7H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*S,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2*R,3*R)-2-метил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропанамида;

3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((8'-карбамоил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(2S,3*R)-3-(3-(трифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2-метилпропановой кислоты;

(*S)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(6-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-((1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((7'-метокси-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(R/S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-

ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-7'-(2-морфолиноэтокси)-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-амино-3-оксопропил)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2',(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((*R)-1-(пиперидин-1-

ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((*S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’,(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(((*R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-8’-метил-1’,1’-диоксидоспиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(3-циклобутиламино-3-оксопропил)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7’-(2-гидроксиэтокси)-1’,1’-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-((7'-(3-(3-гидроксипропокси)пропокси)-1',1'-диоксидо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(6-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-5-метилпиридин-2-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(5-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[оксетан-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(6-метил-5-((8’-метил-1’,1’-диоксидо-7’-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4’-пиридо[2,3-b][1,4,5]]оксатиазепин]-2’(3’H)-ил)метил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-

1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-6-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[азетидин-3,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(3-((1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметилпропановой кислоты;

(R/S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[пиперидин-4,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*R)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(5-(((*S)-3-циано-5,5-диоксидо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H-дипиридо[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]тиадиазепин-6-ил)метил)-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*R)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-

ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(1-циклопропил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(((S)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

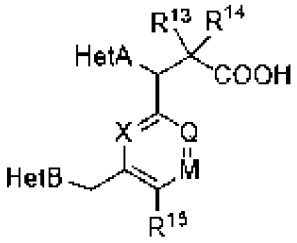
(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этокси)-8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)-4-метилфенил)-2,2-диметил-3-(8-метил-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)пропановой кислоты;

(*S)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты;

(*R)-3-(3-циклопропил-8-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-2,2-диметил-3-(4-метил-3-((8'-метил-1',1'-диоксидо-7'-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)спиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)фенил)пропановой кислоты; и

(*R)-3-(1-этил-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-2,2-диметил-3-(5-метил-4-((8'-метил-1',1'-диоксидоспиро[циклопропан-1,4'-пиридо[2,3-b][1,4,5]оксатиазепин]-2'(3'H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пропановой кислоты.

100. Способ лечения субъекта, который страдает заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, связанные с взаимодействием KEAP1-Nrf2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей,



,

(I)

где

X представляет собой CH или N;

Q представляет собой CH или N;

M представляет собой CH или N;

где

если X представляет собой N, каждый из Q и M представляет собой CH;

если Q представляет собой N, каждый из X и M представляет собой CH; и

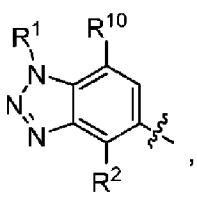
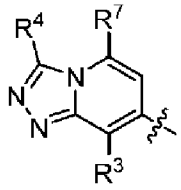
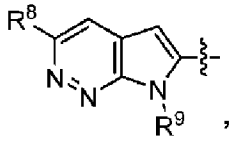
если M представляет собой N, каждый из X и Q представляет собой CH;

R^{15} представляет собой CH_3 или Cl;

R^{13} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

R^{14} представляет собой H, F или C_1-C_4алкил;

HetA выбирают из группы, состоящей из


,

и

,

где

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_3-C_4циклоалкила, C_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, монозамещенного циклопропилом или циклобутилом;

R^2 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^4 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_1-C_4пергалогеналкила и C_3-C_4циклоалкила;

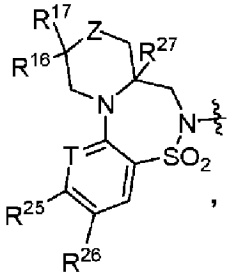
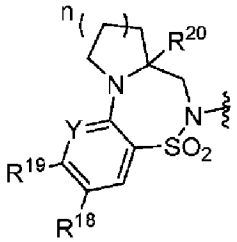
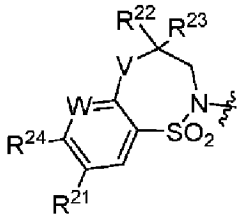
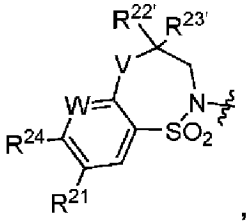
R^7 представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^8 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^9 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, -OC_3-C_4циклоалкила и -OC_1-C_4пергалогеналкила;

HetB выбирают из группы, состоящей из


,

,

и

,

где

Z выбирают из группы, состоящей из O, CH_2, NH и $N(CH_3)$;

T представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

W представляет собой CH или N;

V представляет собой O или $N(CH_3)$;

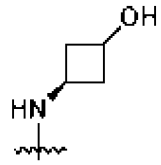
R^{16} представляет собой H или F;

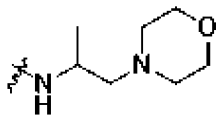
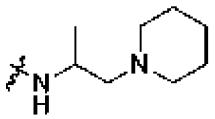
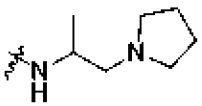
R^{17} представляет собой H или F;

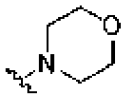
n равно 0, 1 или 2;

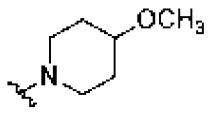
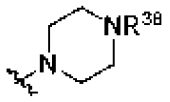
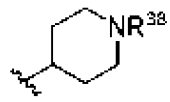
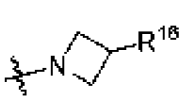
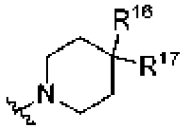
R^{18} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, $C(O)NH_2$, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

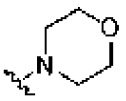
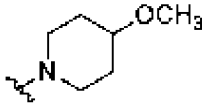
R^{19} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$;

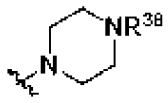
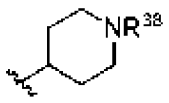
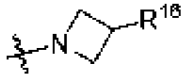
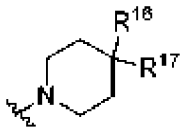
$N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,

 ,  ,  ,  и  ; и

C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{20} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{21} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

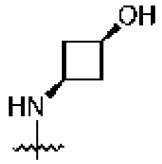
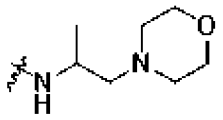
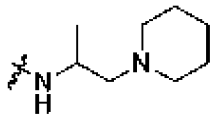
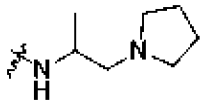
R^{22} и R^{23} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

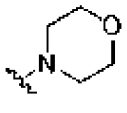
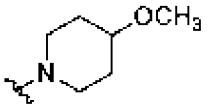
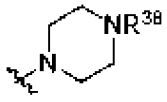
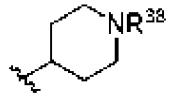
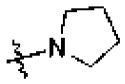
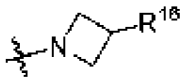
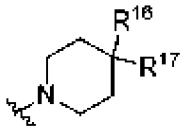
(a) функциональной группы  , где R выбирают из группы, состоящей из CH_2, NR^{38} и O, m равно 0 или 1 и p равно 0 или 1; или

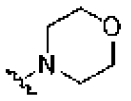
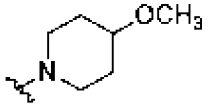
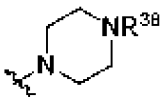
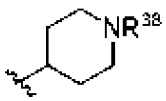
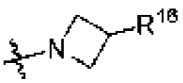
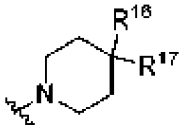
(b) функциональной группы  ;

$R^{22'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила, и

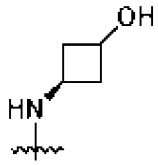
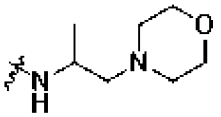
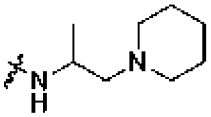
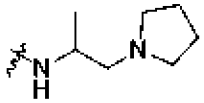
$R^{23'}$ выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_4алкила и C_3-C_4циклоалкила;

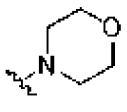
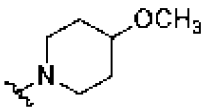
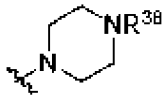
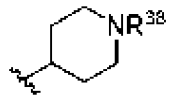
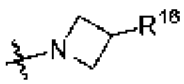
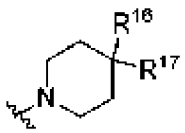
R^{24} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$; $C(O)(NH)C_3$-C_4циклоалкила; $N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила;  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

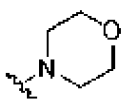
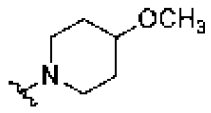
$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; и

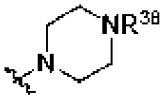
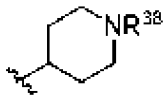
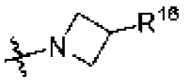
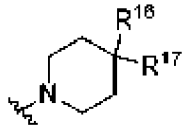
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{25} выбирают из группы, состоящей из H; CN; галогена; $C(O)NH_2$; $N(R^{38})C_1$-C_6алкила; C_1-C_4алкила; C_1-C_4пергалогеналкила;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6алкила;

OC_1-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

$-N(R^{38})C_1$-C_6алкила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из

группы, состоящей из OH, -OCH_3, -$N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4алкила,  ,  ,

 ,  ,  ,  и  ; и

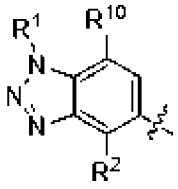
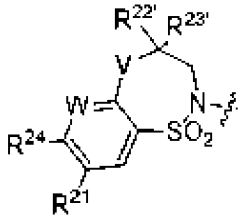
C_1-C_4алкила, монозамещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из -$C(O)NHCH_2CH_2OH$, -$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ и OH;

R^{26} выбирают из группы, состоящей из H, -CN, галогена, C_1-C_4алкила и C_1-C_4пергалогеналкила;

R^{27} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4алкила;

R^{38} представляет собой H или C_1-C_4алкил;

при условии, что если HetA представляет собой  , то HetB не представляет собой  .

101. Способ лечения субъекта, который страдает заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, связанные со взаимодействием KEAP1-Nrf2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п. 65.

102. Способ по п. 100, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из PC, БП, БА, АЛС, ХЗП, легочной артериальной гипертензии, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, сердечных аритмий, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса и диабетической кардиомиопатии, ХОЗЛ, астмы, легочного фиброза, эмфиземы, вызванной сигаретным дымом, ВЗК, БК, ЯК, псориаза, возрастной дегенерации макулы, эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, резистентности к инсулину, вызванного сепсисом острого повреждения почек, острого повреждения почек, преэклампсии, горной болезни, дерматита и местных эффектов ионизирующего излучения, иммуносупрессии вследствие радиационного облучения, неалкогольного стеатогепатита, вирусного гепатита, цирроза

печени и индуцированного токсином заболевания печени, такого как индуцированное ацетаминофеном заболевание печени.

103. Способ по п. 102, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из ВЗК, БК и ЯК.

104. Способ по п. 103, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой БК.

105. Способ по п. 103, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой ЯК.

106. Способ по п. 101, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из РС, БП, БА, АЛС, ХЗП, легочной артериальной гипертензии, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, сердечных аритмий, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса и диабетической кардиомиопатии, ХОЗЛ, астмы, легочного фиброза, эмфиземы, вызванной сигаретным дымом, ВЗК, БК, ЯК, псориаза, возрастной дегенерации макулы, эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, резистентности к инсулину, вызванного сепсисом острого повреждения почек, острого повреждения почек, преэклампсии, горной болезни, дерматита и местных эффектов ионизирующего излучения, иммуносупрессии вследствие радиационного излучения, неалкогольного стеатогепатита, вирусного гепатита, цирроза печени и индуцированного токсином заболевания печени, такого как индуцированное ацетаминофеном заболевание печени.

107. Способ по п. 101, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из ВЗК, БК и ЯК.

108. Способ по п. 101, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой БК.

109. Способ по п. 101, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой ЯК.

По доверенности