(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0045906**

(51)[2020.01] **C07D 417/10**; C07D 515/14; A61P 29/00; A61P 3/00; A61P 9/00; C07D 417/14; C07D 419/10; C07D 419/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 513/04; C07D 513/14; C07D 515/04; A61K 31/554; A61P 11/00

(13) **B**

(21) 1-2021-01480 (22) 19/08/2019
(86) PCT/US2019/047015 19/08/2019 (87) WO2020/041169 A3 27/02/2020
(30) 62/719,978 20/08/2018 US; 62/801,433 05/02/2019 US; 62/823,450 25/03/2019 US; 62/875,737 18/07/2019 US; 62/881,639 01/08/2019 US
(45) 26/05/2025 446 (43) 25/05/2021 398A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) BARBAY, J. Kent (US); CHAI, Wenying (US); HIRST, Gavin C. (US); KREUTTER, Kevin D. (US); KUMMER, David A. (US); MCCLURE, Kelly J. (US); NISHIMURA, Rachel T. (US); SHIH, Amy Y. (US); VENABLE, Jennifer D. (US); VENKATESAN, Hariharan (IN); WEI, Jianmei (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT SULTAM ỨC CHẾ TƯƠNG TÁC PROTEIN-PROTEIN KEAP1-NRF2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01480

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sultam ức chế tương tác protein-protein KEAP1-Nrf2, dược phẩm chứa hợp chất này, phương pháp tạo ra chúng điều trị tình trạng bệnh, chứng rối loạn và tình trạng liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2, như bệnh viêm đường ruột, bao gồm cả bệnh Crohn và viêm loét đại tràng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sultam, chế phẩm dược chứa hợp chất này, các phương pháp tạo, và các phương pháp sử dụng chúng bao gồm phương pháp điều trị tình trạng bệnh, các chứng rối loạn, và tình trạng liên kết với sự tương tác KEAP1-Nrf2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

KEAP1 được chứng minh là tương tác với Nrf2, chất điều chỉnh phản ứng chống oxy hóa, rất quan trọng đối với quá trình cải thiện stress oxy hóa. Kích hoạt Nrf2 là mong muốn vì điều này dẫn đến các phản ứng chống oxy hóa và chống viêm phối hợp. Tuy nhiên, KEAP1 ngăn sự kích hoạt Nrf2. Vì vậy, có lợi ích trong việc ức chế tương tác mà KEAP1 có với Nrf2.

Chi tiết hơn, yếu tố nhân erythroid 2 liên quan đến yếu tố 2 (Nrf2) là yếu tố phiên mã dây kéo leucine cơ bản bao gồm bảy miền chức năng, Neh1 (tương đồng Nrf2-ECH) với Neh7. Neh1 là miền CNC-bZIP cho phép Nrf2 tương tác với protein khối u trung mô ác tính cơ nạc nhỏ (Maf), các đối tác phiên mã khác và ADN, trong khi Neh3, Neh4 và Neh5 liên kết với các chất đồng hoạt hóa khác để tăng cường biểu hiện gen nhắm mục tiêu Nrf2. Neh2 chứa hai mô-típ quan trọng được gọi là DLG và ETGE, là những yếu tố cần thiết cho sự tương tác giữa Nrf2 và chất điều hòa âm tính KEAP1 của nó (protein liên kết Kelch-like ECH 1).

KEAP1 là bộ điều hợp chất nền cho ligase ubiquitin E3 dựa trên cullin, liên kết với Nrf2 trong các điều kiện cơ bản và ức chế hoạt động phiên mã của Nrf2 thông qua sự phân giải ubiquitin và phân hủy protein của Nrf2. Các miền KELCH của đồng dimer KEAP1 liên kết với các mô típ ETGE và DLG của miền Nrf2-Neh2 trong cytosol (chất nguyên sinh). Dưới stress oxy hóa, sự thay đổi thiol của các gốc cysteine KEAP1 dẫn đến sự thay đổi cấu trúc trong KEAP1 và sự phân ly của Nrf2 khỏi KEAP1, điều này ngăn cản sự điều hòa của Nrf2 và sự phân giải proteasomal. Nrf2 sau đó chuyển vào nhân và tạo ra các phản ứng chống oxy hóa bằng cách liên kết với ARE (yếu tố phản ứng chống oxy hóa) trong chất khởi động của các gen chống oxy hóa. Gần đây hơn, Nrf2 đã được chứng minh là liên kết với các vùng khởi động của gen cytokine gây viêm (có hoặc không có ARE) và ức chế sử dụng ARN Pol II, dẫn đến việc ức chế biểu hiện gen cytokine. Ngoài ra, Nrf2 điều chỉnh tiêu cực tín hiệu NF-kB, lộ trình liên quan đến tình trạng viêm và quá trình chết rụng tế bào. Tình trạng stress oxy hóa và viêm nhiễm là những đặc điểm chung của nhiều bệnh. Lộ trình tín hiệu Nrf2 đóng vai trò

quan trọng trong các phản ứng chống oxy hóa và chống viêm bằng cách điều chỉnh> 600 gen, nhiều gen trong số đó có liên quan đến các bệnh tự miễn. Dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng đã chứng minh tiềm năng điều trị nhắm trúng đích vào lộ trình trong các bệnh thần kinh, thận, tim mạch, hô hấp, mắt, da và viêm ruột. Các chất kích hoạt Nrf2 cũng có thể hữu ích để điều trị các bệnh thần kinh khác bao gồm bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS) (Mimoto, T. *và cộng sự*, Brain Research (Nghiên cứu não). 2012, 1446, 109-118) và bệnh Friedreich Ataxia.

Trong phòng khám, đimetyl fumarat, phân tử nhỏ cộng hóa trị có thể kích hoạt Nrf2 (trong số các mục tiêu khác) thông qua việc biến đổi hiệu quả gốc cystein trên KEAP1 và được phê duyệt ở Hoa Kỳ để điều trị bệnh đa xơ cứng (MS). Một phân tử nhỏ khác nhắm vào lộ trình Nrf2 bằng cách biến đổi cộng hóa trị KEAP1, bardoxolon metyl, đã cho thấy hiệu quả lâm sàng trong bệnh thận mạn tính (CKD) (Aleksunes, L.M., *và cộng sự*, J. Pharmacol Exp. Ther. (Tạp chí Dược học và Trị liệu Thực nghiệm) 2010, 335, 2-12), mặc dù các thử nghiệm giai đoạn III đã kết thúc do các tác dụng phụ. (Chin, M.P., *và cộng sự*, Am. J. Nephrol.(Tạp chí nội thận Hoa Kỳ) 2014, 39, 499-508). Ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ vai trò của lộ trình KEAP1-Nrf2 ARE trong việc điều chỉnh các quá trình sinh lý nhằm ức chế sự phát triển và tiến triển của nhiều bệnh ảnh hưởng đến thận (Shelton, LM, *và cộng sự*, Kidney International 2013, 84, 1090-1095).

Mặc dù bardoxolon metyl cho các thử nghiệm CKD giai đoạn III đã chấm dứt, loại thuốc này vẫn đang được thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân mắc bệnh tăng áp động mạch phổi ≤https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036970>, được truy cập vào ngày 20 tháng 11 năm 2017. Sự kích hoạt Nrf2 có thể liên quan đến quá trình sửa chữa cơ tim và tái tạo lại tim và hữu dụng để điều trị các bệnh tim mạch bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh xơ vữa động mạch (Niture, S. K., *và cộng sự*, Free Radic. Biol. (Tạp chí sinh học phân tử) Med. (Y học thực nghiệm) 2014, 66, 36-44), tăng huyết áp và suy tim (Howden, R. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2013, 1-10), hội chứng vành cấp, nhồi máu cơ tim cấp, rối loạn nhịp tim, suy tim phân suất tống máu được bảo tồn, suy tim giảm phân suất tống máu và bệnh cơ tim do đái tháo đường. (Jiang, S. *và cộng sự*, Expert Opinion on Therapeutic Targets (Ý kiến của Chuyên gia về Mục tiêu Trị liệu) 2016, 20, 1413-1424).

Điều chế tương tác KEAP1-Nrf2 là phương pháp hợp lý đối với chiến lược can thiệp và phòng ngừa trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) (Davies, T.G. *và cộng sự*, J. Med. Chem. (Tạp chí Hóa học dược phẩm) 2016, 59, 3991-4006). Bằng chứng cho thấy rằng hoạt

động Nrf2 thấp trong phổi góp phần vào sinh lý bệnh của COPD (Yamada, K., *và cộng sự,* BMC Pulmonary Medicine, 2016, 16, 27), có thể là do sự thay đổi cân bằng giữa các chất điều hòa Nrf2 âm và dương. So với các đồng loại hoang dã, chuột bị biến đổi gen Nrf2 cho thấy tình trạng viêm và hoạt động neutrophilic elastase (bạch cầu đa nhân trung tính) rõ rệt hơn trong dịch súc rửa phế quản phế nang và biểu hiện sự nhạy cảm cao hơn với khói thuốc lá - hoặc bệnh khí thủng phổi do elastase gây ra. Ngược lại, sự mất KEAP1 trong phổi sẽ kích hoạt tín hiệu Nrf2 và làm giảm stress oxy hóa và viêm cấp tính do khói thuốc lá gây ra ở chuột (Boutten, A., *và cộng sự*, Trends Mol. Med. (Xu hướng trong y học phân tử) 2011, 17, 363-371). Các phân tử nhắm trúng đích tương tác protein-protein KEAP1-Nrf2 có thể điều trị COPD và các bệnh hô hấp khác như hen suyễn, xơ phổi (Cho, H-Y., *và cộng sự.,* Toxicol. Appl. Pharmacol. (Độc chất và Dược học ứng dụng) 2010, 244, 43-56, Adenuga, D. *và cộng sự*, Biochem. Biophys. Res. Commun.(Truyền thông nghiên cứu sinh hóa và lý sinh) 2010, 403, (3-4), 452-456), và khí thủng phổi do khói thuốc lá gây ra (Iizuka, T. *và cộng sự*, Genes to Cells (Gen đến tế bào), 2005, 10 (12) 1113-1125.

Bệnh viêm ruột (IBD), bao gồm bệnh Crohn (CD) và viêm loét đại tràng (UC), là phản ứng miễn dịch không phù hợp đối với những thay đổi của môi trường và hệ vi sinh vật đường ruột trong nền nhạy cảm về mặt di truyền. Tích lũy dữ liệu từ cả hai mô hình thử nghiệm và nghiên cứu lâm sàng cho thấy stress oxy hóa và rối loạn chức năng phát tín hiệu Nrf2 góp phần vào sự phát triển của IBD.

Tăng các loại oxy phản ứng (ROS) và tổn thương oxy hóa đã được chứng minh ở niêm mạc ruột của bệnh nhân UC hoặc CD (Cracowski, J-L., *và cộng sự.*, Am. J. Gastroenterol. (Tạp chí vị tràng Hoa Kỳ) 2002, 97, 99-103; Hatsugai, M., *và cộng sự*, J. Gastroenterol.(Tạp chí vị tràng) 2010, 45, 488-500). Mặt khác, mức độ chất chống oxy hóa niêm mạc ruột giảm ở bệnh nhân IBD so với đối tượng đối chứng (Rezaie, A., *và cộng sự*, Dig Dis. Sci.(Khoa học và bệnh tiêu hóa) 2007, 52, 2015-2021; Kruidenier, L., *và cộng sự*, Aliment Pharmacol. Ther. (Dược lý & Trị liệu bổ sung) 2002, 16, 1997-2015; Catarzi, S., *và cộng sự*, Inflamm. Bowel Dis. (Bệnh viêm loét đại tràng) 2011, 17, 1674-84). Mức độ chống oxy hóa và các dấu hiệu sinh học stress oxy hóa thường tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và mức độ viêm ruột ở bệnh nhân IBD. Nhiều chất chống oxy hóa bị giảm trong IBD, bao gồm glutathion, glutathion S-transferaza (GST), superoxit đismutaza, catalaza, paraoxonaza-1 và metallothionein, được điều chỉnh bởi Nrf2.

Nghiên cứu liên kết toàn bộ gen đã liên kết các đa hình nucleotit đơn liên kết IBD (SNP) với các gen liên quan đến phản ứng stress oxy hóa (ví dụ GPX1, GPX4, PARK7, BACH2, PRDX5, ADO, SLC22A4, LRRK2, NOD2, CARD9, HSPA6, DLD, UTS2, và PEX13) (Khor, B., *và cộng sự* Nature 2011, 474 (7351), 307–317), nhiều trong số đó là gen nhắm trúng đích Nrf2 hoặc chất điều hòa tín hiệu Nrf2.

Cùng với những kết quả này, đột biến trong promoter gen Nrf2 làm giảm biểu hiện Nrf2 và có khuynh hướng mắc UC ở dân số Nhật Bản (Arisawa, T. *và cộng sự* Hepato-Gastroenterology (Gan-Vị tràng) 2008, 55, 394-397). Ngoài ra, một trong những quan sát dịch tễ học mạnh nhất trong lĩnh vực IBD là hút thuốc lá có tác dụng bảo vệ chống lại sự phát triển của UC (Cope, G. F., *và cộng sự*, Human Toxicol. (Chất độc ở người) 1987, 6, 189-193) và hiệu ứng được liên kết với sự hoạt hóa Nrf2 bởi thành phần nổi bật của khói thuốc lá, cacbon monoxit (CO) (Onyiah, J. C. *và cộng sự*, Gut Microbes 2014, 5(2), 220-224).

Dữ liệu tiền lâm sàng cho biết Nrf2 đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ tính toàn vẹn của ruột và duy trì khả năng chịu đựng đối với hệ vi sinh vật đường ruột. Những con chuột bị biến đổi gen Nrf2 được thấy là dễ bị viêm đại tràng do DSS hơn, với sự mất tiểu nang đáng kể so với những con kiểu dại. Mức độ nghiêm trọng gia tăng của bệnh viêm ruột kết ở chuột bị biến đổi gen Nrf2 được phát hiện có liên quan đến việc giảm biểu hiện của các enzym giải độc chất chống oxy hóa/giai đoạn II bao gồm heme-oxygenaza-1 (HO-1), NAD (P) H-quinon ređuctaza-1 (NQO1), UDP-glucurosyltransferaza 1A1 (UGT1A1) và glutathion S-transferaza Mu-1 (GSTM1), và tăng biểu hiện của các gen tiền viêm, bao gồm IL-1β, IL-6, IL-8, iNOS và COX-2 (Khor, TO, *và cộng sự*, Cancer Res. (Nghiên cứu ung thư) 2006, 66(24), 11580-11584). Ngoài ra, người ta đã chứng minh rằng hệ vi sinh vật đường ruột kích hoạt Nrf2, dẫn đến cảm ứng các gen nhắm trúng đích Nrf2 như HO-1. Kích hoạt Nrf2/cảm ứng HO-1 ngăn ngừa viêm đại tràng do hệ vi sinh vật đường ruột gây ra ở chuột biến đổi gen IL-10, với việc tăng cường khả năng thanh thải vi khuẩn (Onyiah, J. C., *và cộng sự*, Gastroenterology (Vị tràng học) 2013, 144, 789-798). Gần đây hơn, chất ức chế tương tác protein-protein phân tử nhỏ KEAP1-Nrf2 không cộng hóa trị (PPI) được chứng minh bảo vệ các tế bào ruột kết ở người chống lại tổn thương tế bào do căng thẳng gây ra *trong ống nghiệm* và cải thiện bệnh viêm đại tràng do DSS gây ra ở chuột (Lu, MC, *và cộng sự*, Nature, Sci Rep.(Báo cáo khoa học) 2016, 6, 26585). Phân tử tương tự cũng được chứng minh là làm giảm các cytokine huyết thanh do LPS gây ra ở chuột (TNFα, IFNγ, IL-6, IL-12, IL-17) (Jiang, Z-Y., *và cộng sự*, J. Med. Chem. (Tạp chí Hóa học dược phẩm) 2015, 58(16), 6410-6421).

Stress oxy hóa dẫn đến tổn thương lớp niêm mạc trong đường tiêu hóa và sự xâm nhập của vi khuẩn, từ đó kích thích phản ứng miễn dịch và khởi phát IBD. Nrf2 có thể duy trì cân bằng nội môi niêm mạc bằng cách bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa và phản ứng tiền viêm trong IBD. Do đó, sự kích hoạt dược lý của tín hiệu Nrf2 có thể đại diện cho chiến lược hiệu quả để can thiệp IBD ở người (Almenier, H. A. *và cộng sự*, Fronteirs in Bioscience (Biên giới trong Khoa học sinh học) E4, 2012, 1335-1344).

Tương tác KEAP1-Nrf2 cũng có liên quan đến các bệnh ngoài da nhưbệnh vẩy nến (Kadam, D. P., *và cộng sự*, Ind. J. Clin. Biochem (Tạp chí Ung thư học Lâm sàng Hóa sinh phân tích). 2010, 25(4), 388-392) và bệnh viêm mắt như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (Schimel, A. M. *và cộng sự*, Am. J. Pathol.(Tạp chí Bệnh học Hoa Kỳ) 2011, 178, 2032-2043), Loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD) (Bitar, M. S. *và cộng sự*, 2012, Invest. Ophthalmol. Visual Sci (Khoa học Nhãn khoa điều tra), 2012, 53 (9), 5806-5813), viêm màng bồ đào và các bệnh viêm mắt khác. Sự kích hoạt Nrf2 có thể có tiềm năng trong việc điều trị các bệnh viêm liên quan đến stress oxy hóa nói chung. Ngoài ra, các chất ức chế tương tác KEAP1-Nrf2 - còn được gọi ngắn gọn trong tài liệu này là "chất ức chế KEAP1-Nrf2" được xem là ứng viên điều trị cho các bệnh khác (Abed, DA *và cộng sự*, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2015, 5 (4), 285 -299). Chúng được dự kiến để sử dụng trong điều trị bệnh tiểu đường loại 1 (Aleksunes, L.M. *và cộng sự*, J. Pharmacol. Exp. Ther. (Tạp chí Dược học và Điều trị Thực nghiệm) 2010, 333 (1), 140-151), bệnh tiểu đường loại 2 (Bitar, M. S. *và cộng sự*, Am. J. Phsiol. Endocrinol. Metab. (Tạp chí Sinh lý học-Nội tiết học và Chuyển hóa Hoa Kỳ) 2011, 301 (6), E1119-1129; Rochette, L. *và cộng sự*, Biochimica et Biophysica Acta 2014, 1840 (9), 2709-2729, Bhakkiyalakshmi, E. *và cộng sự*, Pharmacol. Research (Nghiên cứu dược học) 2015, 91, 104-114), and insulin resistance (và kháng insulin) (Houstis, N. *và cộng sự*, Nature, 2006, 440 (7086) 944-948), chấn thương thận cấp tính do nhiễm khuẩn huyết và chấn thương thận cấp tính (xem Shelton, 2013, được trích dẫn ở trên), tiền sản giật (Kweider,N. *và cộng sự*, Biên niên sử về Giải phẫu học, 2014, 196, 268-277), say độ cao (Lisk, C. *và cộng sự*, Free Radical Biology and Medicine (Sinh học và Y học cấp tiến tự do), 2013, 63, 264-273), dermatitis and topical effects of radiation (viêm da và tác động tại chỗ của bức xạ) (Schafer, M. *và cộng sự*, Genes and Development (Gen và sự phát triển) 2010, 24(10), 1045), immunosuppression due to radiation exposure (ức chế miễn dịch do tiếp xúc với bức xạ) (Kim, J.-H. *và cộng sự*, J. Clin. Investigation (Tạp chí Điều tra Lâm sàng) 2014, 124, 730-741), non-alcoholic steatohepatitis (Viêm gan nhiễm mỡ không do

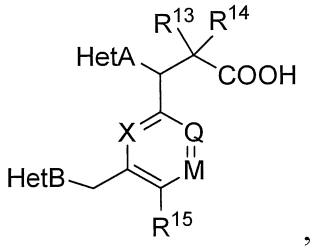
rượu) (Shimozono, R. *và cộng sự*, Mol. Pharmacol. (Dược học phân tử) 2013, 84, 62-70; Chowdry, S. *và cộng sự*, Free Radical Biology and Medicine (Sinh học và Y học cấp tiến tự do), 2010, 48, 357-371), viêm gan virus, xơ gan và bệnh gan do độc tố như bệnh gan do axetaminophen (xem Howden, 2013, đã trích dẫn ở trên).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phương án của sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm chứa các hợp chất này, các phương pháp tạo và tinh chế chúng, các phương pháp sử dụng chúng như là chất ức chế KEAP1-Nrf2 và phương pháp sử dụng chúng để điều trị tình trạng bệnh, các chứng rối loạn, và tình trạng liên kết với tương tác KEAP1-Nrf2. Phương án bổ sung của sáng chế là phương pháp điều trị đối tượng đang mắc bệnh hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, mắc chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa liên kết với tương tác KEAP1-Nrf2 sử dụng các hợp chất của sáng chế hoặc các chất hoạt động của sáng chế.

Các phương án, đặc trưng, và lợi ích bổ sung của sáng chế sẽ được hiểu rõ trong phần mô tả chi tiết và trong quá trình thực hiện sáng chế.

Phương án của sáng chế là hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó



(I)

trong đó

X là CH hoặc N;

Q là CH hoặc N;

M là CH hoặc N;

trong đó

Khi X là N, mỗi Q và M là CH;

Khi Q là N, mỗi X và M là CH; và

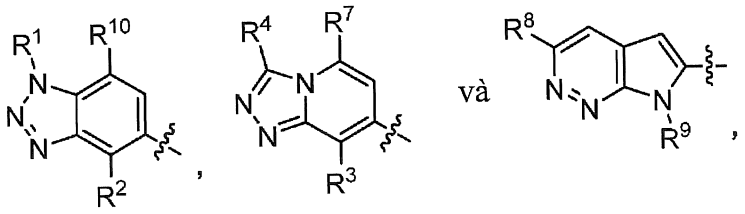
Khi M là N, mỗi X và Q là CH;

R^{15} là CH_3, hoặc Cl;

R^{13} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{14} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

HetA được chọn từ nhóm bao gồm



trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_4cycloalkyl, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4alkyl được thay thế đơn bằng xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^3 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồmf C_1-C_4alkyl, C_1-C_4perhaloalkyl và C_3-C_4xycloalkyl;

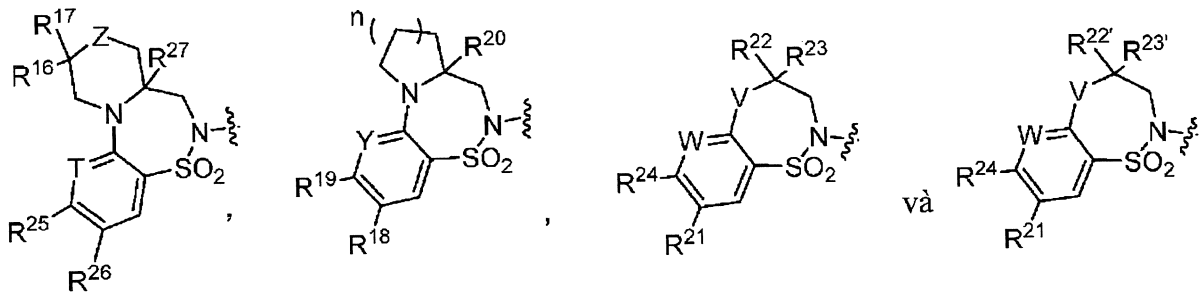
R^7 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^8 là C_1-C_4alkyl;

R^9 là C_1-C_4alkyl;

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, -OC_3-C_4xycloalkyl và -OC_1-C_4perhaloalkyl;

HetB được chọn từ nhóm bao gồm



trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2, NH và $N(CH_3)$;

T là CH hoặc N;

Y là CH hoặc N;

W là CH hoặc N;

V là O hoặc $N(CH_3)$;

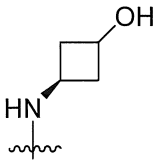
R^{16} là H hoặc F;

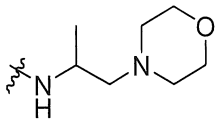
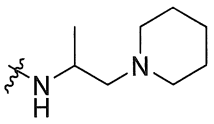
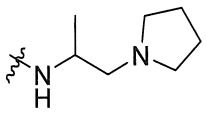
R^{17} là H hoặc F;

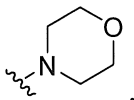
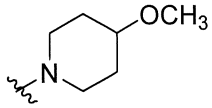
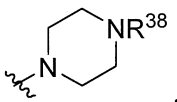
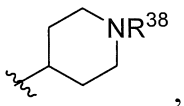
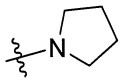
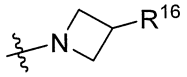
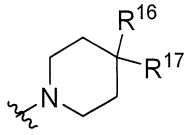
n bằng 0, 1 hoặc 2;

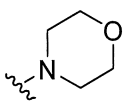
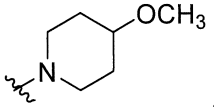
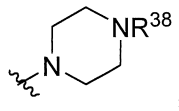
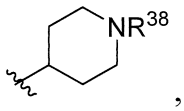
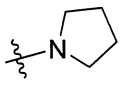
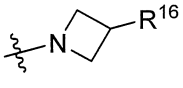
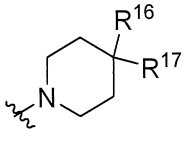
R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, $C(O)NH_2$, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

$N(R^{38})C_1$-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

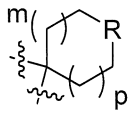
$-N(R^{38})C_1$-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ và OH;

R^{20} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo

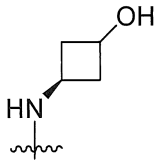
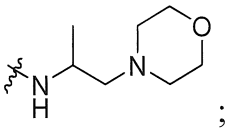
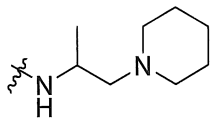
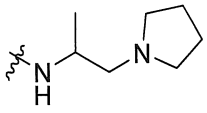
(a) gốc  , trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, NR^{38} và O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1; hoặc

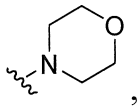
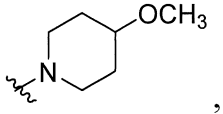
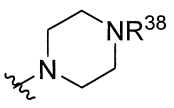
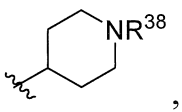
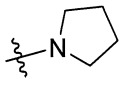
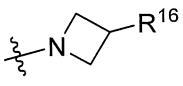
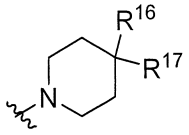
(b) gốc  ;

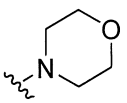
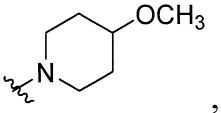
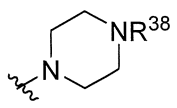
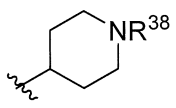
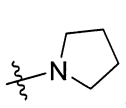
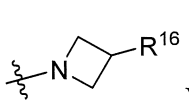
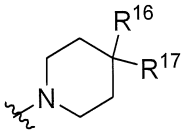
$R^{22'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl, và

$R^{23'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

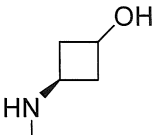
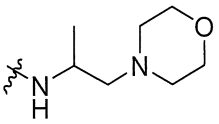
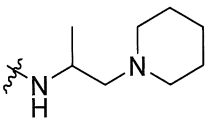
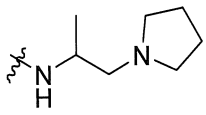
$C(O)(NH)C_3$-C_4cycloalkyl $N(R^{38})C_1$-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

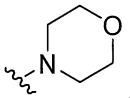
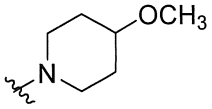
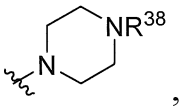
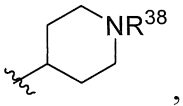
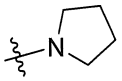
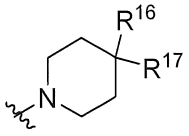
OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl;  ,  ,  ,  ,  ,  và  ;

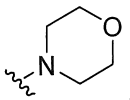
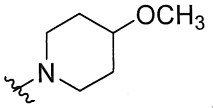
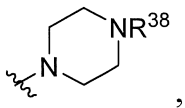
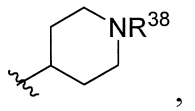
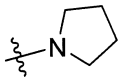
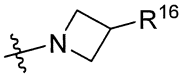
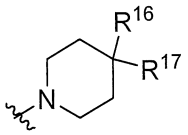
$-N(R^{38})C_1$-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ và OH;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

N(R^{38})C_1-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, $-OCH_3$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

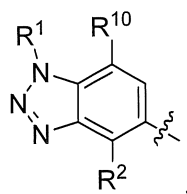
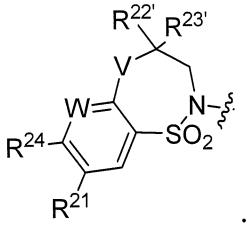
C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ và OH;

R^{26} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{27} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{36} và R^{37} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_1-C_4alkyl;

R^{38} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

miễn là khi HetA là  , thì HetB không phải là  .

Các phương án minh họa Công thức (I) là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit 3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

Axit (**S*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

Axit (**R*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

Axit 3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxido-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(5-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-tyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,3'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*) 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxyetyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxypropyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxyetyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amin)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(butylamin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin) -8'- -1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(trifloromethyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(trifloromethyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(trifloromethyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đpyriđ[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-[3-[(5,5-đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-[3-[(5,5-đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-[3-[(4,4-đimetyl-1,1-đioxo-3*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxido-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(đifluorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(đifluorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(đifluorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(đifluorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropane-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(t*rifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3*S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl -8-metyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo -3-(trifloromethyl) -7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-3-(trifloromethyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-cacbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-cacbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[f]pyriđo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*/S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic; và

Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(7(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(7-(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl))propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-3-(trifloromethyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyrido[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*) -3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R) -3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'- flo-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (***R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (***S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (***R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

(*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-đifloropiperiđin-1-yl)etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*R*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*S*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoethyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoethyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-4-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)ethoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit -3-(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((S)-1-(1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyrido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyrido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- *f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-xyclopropoxy-1 -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(7-xyclopropoxy-1 -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3S*)-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (S)-3-(7-(đifloromethoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (R*)-3-(7-(đifloromethoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(1(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R) -3-(1-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S) -2,2-đifloro-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(6-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**R*)-3-(6-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit 3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*S) -3-floro -5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S)-3-(6-(((*S) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R)-3-(6-(((*S) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S) -3-metyl -5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)metylphenyl)phenyl)propanoic;

3-(3-(đifluorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifluorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(đifluorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R) -3-metyl -5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)metylphenyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*S) -3-floro -5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl) -2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (3*S*)-3-(6-(((*S) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (3*R*)-3-(6-(((*S) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl) -2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-((8'- floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((8'-floro- 1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(đifluorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R) -3- floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (3**S*)-3-(8-etyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

(3**S*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

`Axit (3*S)-3-(8-etyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(8-etyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metyl-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(8-etyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metyl-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(6-((3-clo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-(((**S*) -3- clo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-(((*R) -3- clo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**R*)-3-(6-(((**S*) -3- clo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R)-3-(6-(((*R) -3- clo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

(**S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-flo-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflorometyl)-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflorometyl)-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((8'-clo-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((8'-clo-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (2*S*,3**R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (2*R,3**R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

Axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (2*S*,3**R*)-3-(3-(triflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*/S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(3-floroazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl -7'-(2-morpholinoetoxy) -1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(pyroliđin-((-1-yl)ethoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((S)-1-((1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(azetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl);

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*/S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloрometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(đifloрometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloрometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(đifloрometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(5-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(5-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(5-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(5-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-floropiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-floropiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic; và

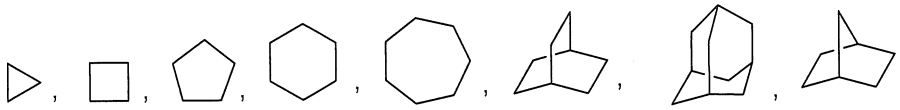
các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Trong tài liệu này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa", "gồm có" được sử dụng với ý nghĩa mở rộng và không giới hạn.

Trừ khi được chỉ định chấp nhận trong các trường hợp sử dụng cụ thể, thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm, mà theo người có trình độ bình thường trong ngành và các kiến thức cung cấp trong tài liệu này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm bất kỳ trong các ví dụ đã nêu. "C_1-C_4alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng cacbon bão hòa hoặc bão hòa một phần, đơn vòng, đa vòng ngưng tụ, hoặc đa vòng spiro (xoắn) có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng trên mỗi vòng cacbon. Các ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl bao gồm các thể sau, là các gốc liên kết hợp lý:



Thuật ngữ "halogen" hoặc or "halo" có nghĩa là clo, flo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "perhaloalkyl" hoặc "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch tùy chọn có thể thay thế hyđro bằng halogen. Thuật ngữ "C_1-C_4haloalkyl" ở đây chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch, tùy chọn có thể thay thế các hyđro bằng các halogen. Các ví dụ về các nhóm "perhaloalkyl", "haloalkyl" bao gồm triflometyl (CF_3), điflometyl (CF_2H), monoflometyl (CH_2F), pentafloetyl (CF_2CF_3), tetrafloetyl ($CHFCF_3$), monofloetyl (CH_2CH_2F), trifloetyl (CH_2CF_3), tetraflotriflometyletyl ($-CF(CF_3)_2$), và các nhóm mà theo chuyên gia bình thường trong ngành và các kiến thức cung cấp trong tài liệu này, có thể được coi là tương đương với một trong các nhóm trong ví dụ bất kỳ đã nêu.

Những người có trình độ trong ngành sẽ nhận thấy là các nhóm xycloalkyl được liệt kê hoặc được minh họa trên đây chưa phải là tất cả, và cũng có thể chọn thêm các nhóm bổ sung trong phạm vi định nghĩa của các thuật ngữ.

Thuật ngữ "được thay thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể có mang một hoặc nhiều phần tử thay thế. Thuật ngữ "không được thay thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thay thế. Thuật ngữ "được tùy chọn thay thế" có nghĩa là nhóm cụ thể được hoặc không được thay thế bởi một hoặc nhiều phần tử thay thế. Trong khi thuật ngữ "được thay thế" được sử dụng để mô tả một hệ cấu trúc, sự thay thế này xảy ra tại vị trí cho phép hóa trị trong hệ.

Công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm thể hiện các hợp chất có các cấu trúc được mô tả theo công thức cấu trúc, cũng như các biến thể khác hoặc dạng khác của hợp chất. Cụ thể, các hợp chất có công thức bất kỳ được cho trong tài liệu có thể có tâm không đối xứng, do đó tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân đối ảnh khác nhau. Tất cả các chất đồng phân quang học và các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức tổng quát, và các hỗn hợp của chúng, đều được xem là thuộc phạm vi của công thức này. Các hợp chất của sáng chế có thể sở hữu một hoặc nhiều tâm bất đối xứng; do đó các hợp chất này có thể được tạo dưới dạng (*R*)- hoặc (*S*)-các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của nó. Do đó, công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này là nhằm biểu diễn một raxemat (chất triệt quang), một hoặc nhiều dạng đồng phân đối quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân lập thể và các hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, công thức bất kỳ cung cấp trong tài liệu này cũng đề cập đến các hyđrat, solvat và đa hình của hợp chất đó và các hỗn hợp của chúng, kể cả khi các dạng này không được liệt kê rõ.

Đề cập đến một hợp chất trong tài liệu này nghĩa là đề cập tới: (a) dạng được nêu thực tế của hợp chất đó, và (b) dạng bất kỳ của hợp chất đó trong môi trường trong đó hợp chất được xét khi đặt tên. Ví dụ, sự đề cập đến hợp chất trong tài liệu này như R-COOH, bao gồm cả sự đề cập đến chất bất kỳ một trong số các chất, ví dụ, R-COOH(rắn), R-COOH(keo), và R-COO-(tan). Trong ví dụ này, R-COOH(rắn) chỉ các hợp chất rắn, và nó có thể, ví dụ, có dạng viên nén hoặc một số dược phẩm dạng rắn khác; R-COOH(keo) chỉ dạng không phân ly của hợp chất trong dung môi; và R-COO-(tan) chỉ dạng phân ly của hợp chất trong dung môi, như dạng phân ly của hợp chất trong môi trường chứa nước, cho dù dạng phân ly này bắt nguồn từ R-COOH, từ muối của chúng, hay từ đơn vị cấu trúc bất kỳ tạo ra R-COO- sau khi phân ly trong môi trường được xem xét. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như "cho tiếp xúc một đơn vị cấu trúc với một hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự tiếp xúc của đơn vị cấu trúc này với dạng, hoặc các dạng, của hợp chất R-COOH tồn tại trong môi trường trong đó diễn ra sự tiếp xúc. Trong một ví dụ khác, một phát biểu như"cho một đơn vị cấu trúc phản ứng với hợp chất có công thức R-COOH" chỉ sự phản ứng của (a) đơn vị cấu trúc này dưới

dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của đơn vị cấu trúc đó, trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng, với (b) dạng, hoặc các dạng, hóa học phù hợp, của hợp chất R-COOH trong môi trường trong đó diễn ra phản ứng. Theo đó, nếu ví dụ đơn vị cấu trúc này trong môi trường chứa nước, cần hiểu là R-COOH cũng trong cùng môi trường, và do đó đơn vị cấu trúc đang tiếp xúc với các loại như R-COOH(ch.n) và/hoặc R-COO-(ch.n), trong đó "(ch.n)" là viết tắt của "chứa nước" theo nghĩa thông dụng của nó trong hóa học và sinh hóa học. Nhóm chức axit carboxylic đã được chọn trong các ví dụ về danh pháp này; sự lựa chọn này không có ý hạn chế mà chỉ có mục đích minh họa. Cần hiểu rằng các ví dụ tương tự có thể được cung cấp dưới dạng các nhóm chức khác, bao gồm nhưng không giới hạn, hyđroxyl, các thành phần nitơ gốc, như trong các amin, và nhóm khác bất kỳ tương tác hoặc biến đổi theo các cách thức đã biết trong môi trường chứa hợp chất. Các tương tác và biến đổi này bao gồm, nhưng không giới hạn, sự phân ly, kết hợp, hỗ biến, sự dung môi phân, bao gồm hyđrat hóa, sự bổ sung proton (proton hóa) và sự tách proton. Trong chủ đề này sẽ không cung cấp thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho đã được biết rõ bởi chuyên gia bất kỳ trong ngành.

Công thức bất kỳ cho trong tài liệu này cũng nhằm diễn tả các dạng không được gán nhãn cũng như các dạng được gán nhãn đồng vị của hợp chất. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị có các cấu trúc được mô tả theo các công thức đã cho trừ khi một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng được chọn ở dạng làm giàu. Các ví dụ về các chất đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế ở dạng rất phong phú trong tự nhiên bao gồm các đồng vị hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot như, lần lượt ^{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, ^{125}I. Các hợp chất được gán nhãn đồng vị này rất hữu ích trong các nghiên cứu về chuyển hóa (tốt nhất là với ^{14}C), nghiên cứu động lực học phản ứng (với, ví dụ ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật dò tìm hoặc tạo ảnh [như kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron emission tomography, PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography, SPECT)] bao gồm các xét nghiệm phân bố mô chất nền hoặc dược phẩm, hoặc trong điều trị xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể, một hợp chất gán nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đặc biệt ưu tiên cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Ngoài ra, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri (tức là ^{2}H) có thể mang đến những ưu thế điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, các yêu cầu về liều lượng đã được giảm xuống hoặc chỉ còn chu kỳ phân nửa *trong cơ thể sống*. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị của

sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình như đã công bố trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các chế phẩm được mô tả dưới đây bằng cách thay thế các chất được gắn nhãn đồng vị có sẵn cho các thuốc thử không gắn nhãn đồng vị.

Thuật ngữ C_{n-m}alkyl chỉ mạch béo, là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, với tổng số N thành phần cacbon trong mạch thỏa mãn $n \leq N \leq m$, với $m > n$.

Khi nhiều nhóm thế giống nhau được gán cho các nhóm khác nhau, thì việc phân định từng nhóm thế cụ thể cho từng nhóm này có nghĩa là được thực hiện độc lập đối với việc phân định từng nhóm thế cụ thể cho các nhóm còn lại. Bằng phương thức minh họa, nhưng không phải là sự giới hạn, nếu mỗi nhóm Q và R có thể là H hoặc F, thì việc lựa chọn H hoặc F cho Q được thực hiện độc lập với lựa chọn H hoặc F cho R, do đó, việc lựa chọn sự phân định cho Q không xác định hoặc là điều kiện lựa chọn sự phân định cho R, hoặc ngược lại, trừ khi nó được biểu thị rõ ràng khác đi. Việc thuật lại điểm yêu cầu bảo hộ minh họa theo vấn đề này sẽ được đọc là "mỗi Q và R là H hoặc F độc lập", hoặc "mỗi Q và R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và F".

Trừ khi được quy định khác, sự mô tả hoặc đặt tên cho một hợp chất cụ thể trong tài liệu đặc tả kỹ thuật này và các yêu cầu bảo hộ là nhằm bao gồm cả từng chất đồng phân đối ảnh và các hỗn hợp, chất raxemic hoặc dạng khác của chúng. Các phương pháp xác định hóa học lập thể và sự phân tách các chất đồng phân lập thể đã được biết tới rộng rãi trong ngành.

Trong một ví dụ khác, một hợp chất ion lưỡng tính sẽ bao gồm trong tài liệu này bằng cách đề cập tới một hợp chất được biết là để tạo một ion lưỡng tính, kể cả khi nó không được định danh rõ ràng là ở dạng ion lưỡng tính. Các thuật ngữ như, ion lưỡng tính, các ion lưỡng tính và (các) hợp chất ion lưỡng tính đồng nghĩa của chúng là các tên gọi được IUPAC phê chuẩn, được phổ biến và là một phần của bộ tiêu chuẩn các tên khoa học đã được quy định. Trong đó, tên ion lưỡng tính được gán theo định danh CHEBI:27369 theo từ điển Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) về các đơn vị cấu trúc phân tử. Như đã biết, một ion lưỡng tính hoặc hợp chất ion lưỡng tính là một hợp chất trung tính có điện tích đơn vị hình thức trái dấu. Đôi khi các hợp chất này được gọi là "muối nội". Các nguồn khác gọi các hợp chất này là "ion lưỡng cực" mặc dù thuật ngữ này được một nguồn khác nữa cho là đã bị dùng sai. Ví dụ cụ thể, axit aminoetanoic (axit amin glyxin) có công thức H_2NCH_2COOH, tồn tại trong một số môi trường (trong trường hợp này là môi trường trung hòa) dưới dạng ion lưỡng tính $^+H_3NCH_2COO^-$. Ion lưỡng tính, các hợp chất ion lưỡng tính, muối nội và ion lưỡng cực trong các nghĩa phổ biến và đã tồn tại lâu nay của chúng là thuộc phạm vi của sáng chế này,

và trong bất kỳ trường hợp nào cũng được người có trình độ bình thường trong ngành hiểu rõ. Bởi vì không cần thiết phải đặt tên cho từng phương án do chúng được biết rõ bởi các chuyên gia trong ngành, cho nên các cấu trúc của các hợp chất ion lưỡng tính kết hợp với các hợp chất của sáng chế này cũng không được nêu rõ. Tuy nhiên, chúng cũng là một phần của các phương án của sáng chế. Trong chủ đề này sẽ không cung cấp thêm các ví dụ bởi các tương tác và biến đổi này trong môi trường đã cho dẫn tới các dạng khác nhau của hợp chất đã cho đã được biết rõ bởi chuyên gia bất kỳ trong ngành.

Khi đề cập đến công thức bất kỳ được cho trong tài liệu này, việc chọn một gốc cụ thể từ danh sách các loại có thể có cho một biến (phần tử có thể được thay thế) xác định không nhằm chỉ định việc chọn loại như vậy cho biến xuất hiện ở nơi khác. Nói cách khác, khi một biến xuất hiện nhiều hơn một lần, việc chọn loại cho biến từ một danh sách chỉ định không phụ thuộc vào việc chọnloại cho cùng biến đó ở một chỗ khác trong công thức, trừ khi được quy định khác.

Ví dụ thứ nhất về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu phần tử thay thế $S^1_{\text{ví dụ}}$ là một trong hai chất S_1 và S_2, và phần tử thay thế $S^2_{\text{ví dụ}}$ là một trong hai chất S_3 và S_4, thì sự phân định này chỉ các phương án của sáng chế đã cho theo lựa chọn $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_4; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_4; và các lựa chọn tương đương của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S^1_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1 và S_2, và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_3 và S_4" được sử dụng trong bản mô tả này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ nhất trên đây về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này.

Ngoài ra, khi nhiều hơn một phân định được thực hiện cho thành phần hoặc phần tử thay thế bất kỳ, các phương án của sáng chế bao gồm các nhóm khác nhau tạo được từ các phân định đã nêu, một cách độc lập, và các nhóm tương đương của chúng. Ví dụ thứ hai về thuật ngữ về phần tử thay thế, nếu bản mô tả nay mô tả rằng phần tử thay thế $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong ba chất S_1, S_2, và S_3 thì danh sách này chỉ các phương án của sáng chế trong đó $S_{\text{ví dụ}}$ là S_1; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong S_1 và S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong S_1 và S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong S_2 và S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong S_1, S_2 và S_3; và $S_{\text{ví dụ}}$ là lựa chọn tương đương bất kỳ của từng phương án trên. Thuật ngữ ngắn hơn "$S_{\text{ví dụ}}$ là một trong ba chất S_1, S_2 và S_3" được sử dụng trong bản mô tả này để tạo sự ngắn gọn, chứ không có ý giới hạn. Ví dụ thứ hai trên đây

về thuật ngữ phần tử thay thế, được mô tả bằng các thuật ngữ chung, có mục đích minh họa các phân định về phần tử thay thế được mô tả trong bản mô tả này.

Danh pháp "C_i-C_j" với j > i, khi được sử dụng trong bản mô tả này cho lớp các phần tử thay thế, chỉ các phương án của sáng chế trong đó mỗi số của các thành phần cacbon, từ i đến j bao gồm i và j, được thực hiện một cách độc lập. Ví dụ, thuật ngữ C_1-C_3, một cách độc lập, chỉ các phương án có một thành phần cacbon (C_1), các phương án có hai thành phần cacbon (C_2), và các phương án có ba thành phần cacbon (C_3).

"Muối dược dụng" có nghĩa là muối của axit hoặc bazơ của hợp chất được biểu diễn theo công thức (I), không độc, chấp nhận được về mặt sinh học, hoặc phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho đối tượng. Xem, một cách tổng quát, S.M. Berge, *và cộng sự*, "Pharmaceutical Salts"("Muối dược dụng"), J. Pharm. Sci., (Tạp chí Khoa học dược phẩm) 1977, 66:1-19, và *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use* (Sổ tay về muối dược dụng, các đặc tính, lựa chọn và sử dụng), Stahl và Wermuth, biên tập viên, Wiley-VCH và VHCA, Zurich, 2002. Các muối dược dụng ưu tiên là các muối có hiệu quả về mặt dược lý và phù hợp tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không có độc tính, phản ứng kích ứng, dị ứng quá mức.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể có một nhóm có tính axit vừa đủ, một nhóm có tính bazơ vừa đủ, hoặc cả hai loại nhóm chức, và theo đó phản ứng với một số bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và một số axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo thành muối dược dụng.

Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfate, bisulfat, sulfit bisulfit, phosphat, monohydrogen-phosphat, dihydrogenphosphate, metaphosphat, pyrophosphat, clo, bromua, iođua, axetat, propionat, đecanoat, caprylate, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoate, propiolate, oxalat, malonat, sucxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, đinitrobenzoat, hyđroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ-hyđroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naptalen-1-sulfonat, naptalen-2-sulfonat, và manđelat.

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa ít nhất một nitơ có tính chất cơ bản, các muối dược dụng được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ có trong ngành, ví dụ, xử lý các bazơ tự do bằng một axit vô cơ như axit clohyđric, axit hyđrobromic, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, v.v., hoặc bằng một axit hữu cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, ascorbic axit, axit maleic, axit

hydroxymaleic, axit isethionic, axit sucxinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, một axit alpha-hydroxy, chẳng hạn như axit manđelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, một axit amin như axit aspartic, axit glutaric hoặc axit glutamic, một axit thơm, như axit benzoic, 2- axit acetoxybenzoic, axit naphtoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các axit như các loại được đưa ra làm ví dụ trong tài liệu này, và axit bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được xem là tương đương hoặc phần tử thay thế chấp nhận được ở cấp độ bình thường trong ngành.

Vì hợp chất có công thức (I) chứa gốc axit cacboxylic, muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp phù hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý các axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc hoặc bậc ba), hyđroxit kim loại kiềm, hyđroxit kim loại kiềm thổ, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các bazơ như các loại được đưa ra làm ví dụ trong tài liệu này, và bazơ bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng được xem là tương đương hoặc phần tử thay thế chấp nhận được ở cấp độ bình thường trong ngành. Ví dụ minh họa của các muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ có nguồn gốc từ các axit amin như glyxin và arginin, amoniac, cacbonat, bicacbonat, amin bậc một, bậc hai, và amin bậc ba, và các amin vòng, như benzylamin, pyroliđin, piperiđin, morpholin, piperazin, N-metyl-glucamin và tromethamin và muối vô cơ có nguồn gốc từ natri, canxi, kali, magiê, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm, và lithi.

Các hợp chất của sáng chế, bao gồm các muối dược dụng của chúng, dù ở một mình hay được kết hợp, (gọi chung là "hoạt chất" hoặc “các hoạt chất”) đều hiệu quả khi làm chất ức chế KEAP1-Nrf2 theo các phương pháp của sáng chế. Các phương pháp này để điều hòa tương tác KEAP1-Nrf2 bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, chất ức chế KEAP1-Nrf2 được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2, như được mô tả trong tài liệu này. Các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh đều chỉ “các căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa.”

Theo đó, sáng chế đề cập tới các phương pháp sử dụng các hoạt chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2. Thuật ngữ "điều trị" hoặc "chữa

trị" được sử dụng trong tài liệu này chỉ việc cho một đối tượng sử dụng một hoạt chất hoặc chế phẩm của sáng chế với mục đích tạo các hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh thông qua tương tác KEAP1-Nrf2. Việc điều trị bao gồm đẩy lùi, cải thiện, giảm nhẹ, ức chế sự tiến triển của, làm giảm mức độ nghiêm trọng của, hoặc phòng ngừa căn bệnh, chứng rối loạn, hay tình trạng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của căn bệnh, chứng rối loạn, hay tình trạng liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2. Thuật ngữ "đối tượng" chỉ một đối tượng bệnh nhân là động vật có vú cần điều trị, chẳng hạn như một con người. Thuật ngữ "các chất ức chế" hoặc "chất ức chế" chỉ các hợp chất làm giảm, ngăn ngừa, làm mất hoạt tính, làm giảm nhạy hoặc giảm tương tác KEAP1-Nrf2.

Theo các phương pháp điều trị của sáng chế, một lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đang mắc hoặc có triệu chứng của một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa như vậy. Một "lượng hữu hiệu" chỉ một lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở bệnh nhân đang cần điều trị đối với căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng xác định. Lượng hữu hiệu hoặc liều lượng của các hoạt chất của sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như lấy mẫu, nghiên cứu tăng liều hoặc thử nghiệm lâm sàng, và bằng cách xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, chế độ hoặc đường dùng thuốc hay truyền thuốc, dược động học của hoạt chất, mức độ nghiêm trọng và giai đoạn của bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng, điều trị hiện tại hoặc trước đó của đối tượng, tình trạng sức khỏe và đáp ứng với thuốc của đối tượng, và sự đánh giá của các bác sĩ điều trị. Đối với một người 70 kg, liều lượng thích hợp ví dụ là từ khoảng 1 đến khoảng 1000 mg/ngày, trong các đơn vị sử dụng đơn liều hoặc các đơn vị sử dụng đa liều (ví dụ: BID, TID, QID hoặc theo yêu cầu của phương thức).

Sau khi bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng của bệnh nhân được cải thiện, liều có thể được điều chỉnh cho mục đích điều trị phòng ngừa hoặc duy trì. Ví dụ, liều lượng hoặc tần suất sử dụng thuốc, hoặc cả hai, có thể giảm xuống theo tình trạng của các triệu chứng, đến một mức độ mà tại đó hiệu quả điều trị hay phòng bệnh mong muốn được duy trì. Dĩ nhiên, nếu các triệu chứng đã được giảm bớt xuống một mức phù hợp, thì có thể dừng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần phải điều trị liên tục lâu dài khi có sự tái phát của các triệu chứng.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế được dự kiến sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hay nhiều các hợp chất khác trong sáng chế, hoặc kết hợp với các hoạt chất bổ sung trong điều trị các tình trạng được thảo luận dưới đây. Các hoạt chất bổ sung có thể cùng được

dùng một cách riêng biệt với ít nhất một hợp chất của sáng chế, với các hoạt chất của sáng chế hoặc được đưa vào cùng với hoạt chất này trong chế phẩm dược theo sáng chế. Trong phương án minh họa, hoạt chất bổ sung là các thành phần được biết hoặc được phát hiện là có hiệu quả trong điều trị các tình trạng, rối loạn hoặc các bệnh liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2, như chất ức chế KEAP1-Nrf2 hoặc hợp chất khác có hoạt tính chống lại đích khác liên quan đến các tình trạng, rối loạn, hay căn bệnh cụ thể. Sự kết hợp có thể làm tăng hiệu lực (ví dụ, bằng cách bao gồm trong sự kết hợp một hợp chất có khả năng tạo hiệu lực hoặc hiệu quả cho hoạt chất theo sáng chế), giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc giảm liều yêu cầu của các hoạt chất theo sáng chế.

Khi đề cập đến việc ức chế đích, "lượng hiệu quả" có nghĩa là lượng đủ để ảnh hưởng đến tương tác KEAP1-Nrf2.

Các hoạt chất của sáng chế được dự kiến sử dụng, một mình hoặc kết hợp với một hay nhiều hoạt chất bổ sung, để tạo công thức các chế phẩm dược của sáng chế. Chế phẩm dược của sáng chế bao gồm một lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất theo sáng chế.

Tá dược dược dụng thường được sử dụng trong các dược phẩm là các chất không độc hại, chấp nhận được về mặt sinh học, và phù hợp về mặt sinh học để sử dụng cho một đối tượng, như một chất trơ, được cho vào chế phẩm dược lý hoặc được sử dụng dưới dạng chất vận chuyển, chất mang, hoặc chất pha loãng để hỗ trợ việc sử dụng thuốc đó và tương thích với thuốc đó. Ví dụ về các tá dược này bao gồm canxi cacbonat, canxi photphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, các chất dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật, và polyetylen glycol.

Hình thức truyền thuốc của các chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của các hoạt chất có thể được bào chế bằng cách sử dụng tá dược dược dụng phù hợp và các kỹ thuật hóa hợp đã được các chuyên gia trong ngành biết đến hoặc được phổ biến đối với những người có những kỹ năng thông thường trong kỹ thuật. Trong các phương pháp của sáng chế, các chế phẩm có thể được dùng theo đường truyền thuốc phù hợp, ví dụ, bằng miệng, ruột, trực tràng, bôi trên da, hoặc ở mắt, hoặc bằng cách hít.

Chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói, kẹo, bột, hạt, viên ngậm, bột để pha tạo dung dịch, các chế phẩm dạng lỏng, hoặc thuốc đạn. Các chế phẩm có thể được bào chế cho một trong nhiều đường dùng, như truyền tĩnh mạch, bôi hoặc uống. Tốt hơn là chế phẩm có thể được bào chế để sử dụng cho đường uống.

Đối với đường uống, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để điều chế các chế phẩm đường uống, các hoạt chất có thể được bào chế để mang lại liều lượng, ví dụ, cho một người 70 kg, khoảng minh họa cho liều thích hợp là từ khoảng 1 đến 1000 mg/ngày, trong các đơn vị đơn liều hoặc các đơn vị đa liều.

Thuốc viên nén cho đường uống có thể bao gồm các thành phần hoạt tính trộn với các tá dược dược dụng tương thích như chất pha loãng trơ, chất phân rã, chất liên kết, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ phù hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xeluloza, stearat magiê, manitol, sorbitol, v.v. Ví dụ minh hoạtá dược lỏng dùng cho đường miệng bao gồm etanol, glyxerol, nước, v.v.. Tinh bột, polyvinyl-pyroliđon (PVP), tinh bột natri glycolat, xenluloza vi tinh thể và axit alginiclà ví dụlà các chất phân rã. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Các chất bôi trơn, nếu có, có thể stearat magiê, axit stearic hoặc đá talc. Nếu muốn, các viên nén có thể được phủ bằng một vật liệu như glyceryl monostearate hoặc glyceryl distearate để làm chậm sự hấp thu ở đường tiêu hóa, hoặc có thể được phủ một lớp vỏ tan trong ruột.

Viên nang để uống bao gồm các viên nang gelatin cứng và mềm hoặc viên nang xenluloza metyl (hyđroxypropyl). Để bào chế viên nang gelatin cứng, các hoạt chất có thể được trộn với chất pha loãng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Chất lỏng để uống có thể có các dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xirô hoặc có thể được đông khô hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để được pha với nước hoặc chất mang phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể tùy chọn chứa: các tá dược dược dụng như các chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hyđroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, nhôm stearat gel v.v.); các chất mang không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa được cất phân đoạn), propylen glycol, etyl alcohol, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hyđroxybenzoat hoặc axit sorbic); các chất thấm ướt như lexitin; và, nếu muốn, các chất tạo mùi vị hoặc tạo màu.

Các hoạt chất của phát minh này cũng có thể được sử dụng không qua đường uống. Ví dụ, các chế phẩm có thể được bào chế để sử dụng bằng đường trực tràng như dạng viên thuốc đạn, thuốc xổ hoặc bọt. Đối với sử dụng đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, màng bụng, hoặc tiêm dưới da, các chất của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước vô trùng, được thêm chất đệm để đạt được pH và tính

đẳng trương thích hợp hoặc được cho trong dầu chấp nhận trong sử dụng đường tiêm. Chất mang chứa nước phù hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng bào chế này có thể được trình bày dưới dạng một liều duy nhất như ống tiêm hoặc các dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như lọ để có thể lấy các liều lượng thích hợp từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc cô đặc trước có thể được sử dụng để chuẩn bị một chế phẩm tiêm. Liều tiêm minh họa có thể dao động từ khoảng 1 đến 1000 µg chất / kg / phút, trộn lẫn với một chất mang dược trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Đối với sử dụng bằng cách bôi, các chất có thể được trộn với một chất mang dược ở nồng độ khoảng 0,01 % đến khoảng 20 % thuốc đối với chất mang, tốt hơn là 0,1 % đến 10 %. Một phương thức khác sử dụng các chất của sáng chế là dùng một chế phẩm miếng đắp để truyền thuốc thẩm thấu qua da.

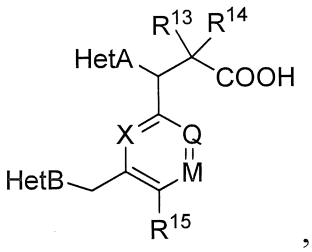
Ngoài ra, trong các phương pháp của sáng chế này, các hoạt chất có thể được dùng bằng cách hít, qua mũi hoặc đường miệng, ví dụ, trong một chế phẩm phun cũng có chứa một chất mang phù hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc một căn bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa liên quan đến tương tác KEAP1-Nrf2, bao gồm bước cho đối tượng điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu của hoạt chất.

Trong các phương án của sáng chế, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng y khoa là bệnh viêm đường ruột, như bệnh Crohn và viêm loét đại tràng.

Các phương án khác của sáng chế cung cấp phương pháp điều hòa tương tác KEAP1-Nrf2, bao gồm khi tương tác KEAP1-Nrf2 này có mặt trong đối tượng, bao gồm bước cho KEAP1-Nrf2 tiếp xúc với lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ các hợp chất theo sáng chế.

Phương án của sáng chế là hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó



(I)

trong đó

X là CH hoặc N;

Q là CH hoặc N;

M là CH hoặc N;

trong đó

Khi X là N, mỗi Q và M là CH;

Khi Q là N, mỗi X và M là CH; và

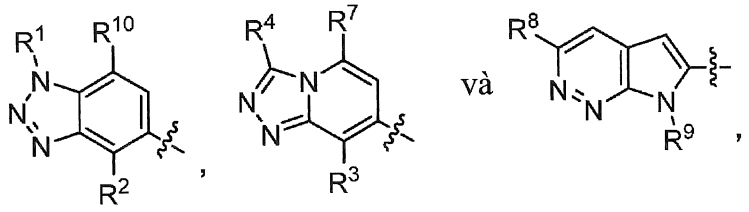
Khi M là N, mỗi X và Q là CH;

R^{15} là CH_3, hoặc Cl;

R^{13} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{14} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

HetA được chọn từ nhóm bao gồm



trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_4cycloalkyl, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4alkyl được thay thế đơn bằng xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^3 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồmf C_1-C_4alkyl, C_1-C_4perhaloalkyl và C_3-C_4xycloalkyl;

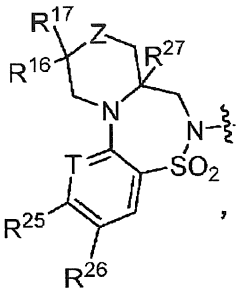
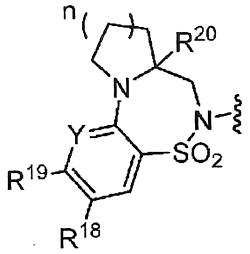
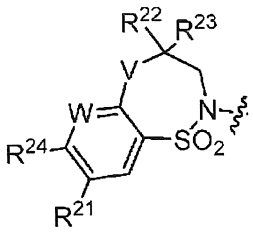
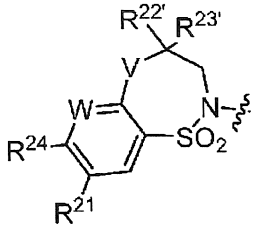
R^7 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^8 là C_1-C_4alkyl;

R^9 là C_1-C_4alkyl;

R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm H, -OC_3-C_4xycloalkyl và -OC_1-C_4perhaloalkyl;

HetB được chọn từ nhóm bao gồm


,

,

và

,

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2, NH và $N(CH_3)$;

T là CH hoặc N;

Y là CH hoặc N;

W là CH hoặc N;

V là O hoặc $N(CH_3)$;

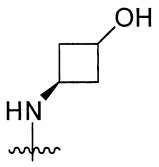
R^{16} là H hoặc F;

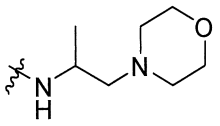
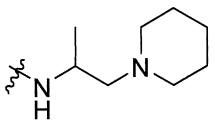
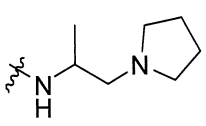
R^{17} là H hoặc F;

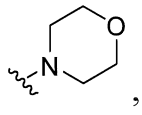
n bằng 0, 1 hoặc 2;

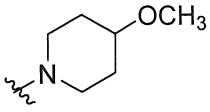
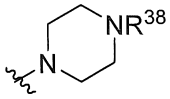
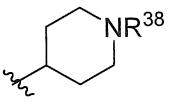
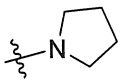
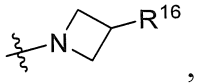
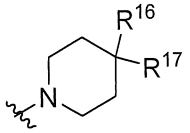
R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, $C(O)NH_2$, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

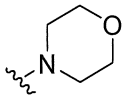
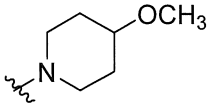
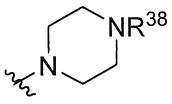
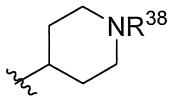
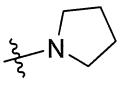
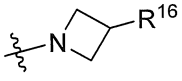
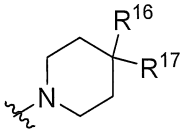
R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

$N(R^{38})C_1$-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,






và

;

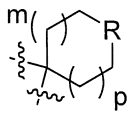
-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)NHCH_2CH_2OH, -C(O)NH$CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 và OH;

R^{20} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo

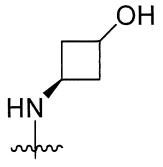
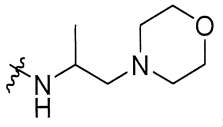
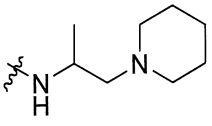
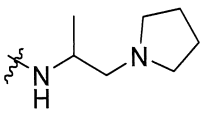
(a) gốc  , trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm CH2, NR38 và O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1; hoặc

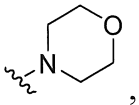
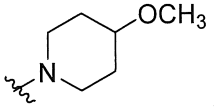
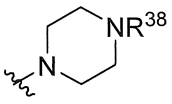
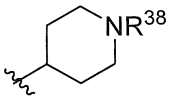
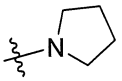
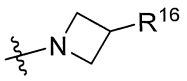
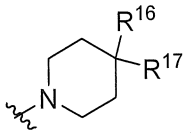
(b) gốc  ;

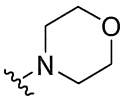
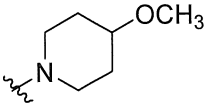
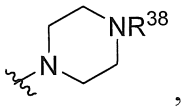
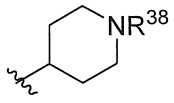
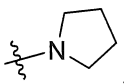
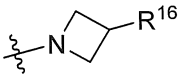
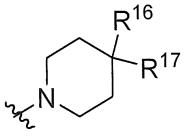
$R^{22'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl, và

$R^{23'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; C(O)NH_2;

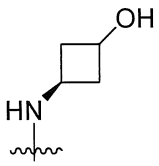
C(O)(NH)C_3-C_4xycloalkyl; N(R^{38})C_1-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

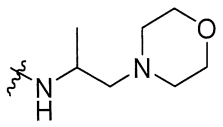
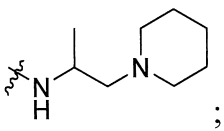
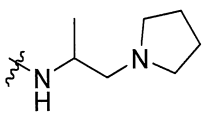
OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -$N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl;  ,  ,  ,  ,  ,  và  ;

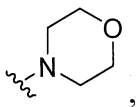
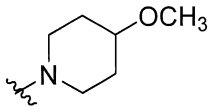
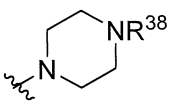
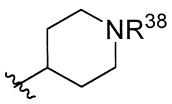
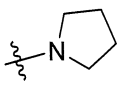
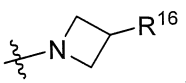
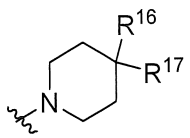
-$N(R^{38})C_1$-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -$N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

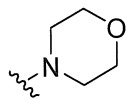
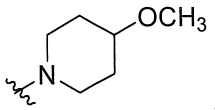
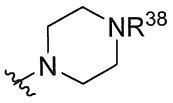
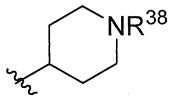
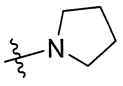
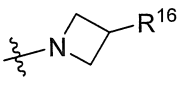
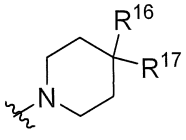
C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -$C(O)NHCH_2CH_2OH$, -$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ và OH;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;



$N(R^{38})C_1$-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl; ;  ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -$N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

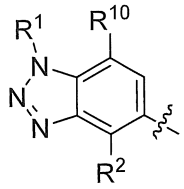
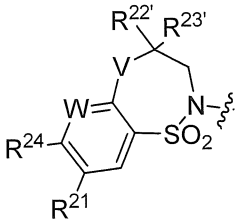
C_1-C_4alkyl được thay thế đơn chất bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm -C(O)NHCH_2CH_2OH, -C(O)NH$CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 và OH;

R^{26} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

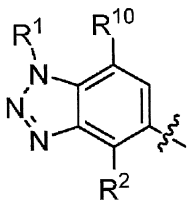
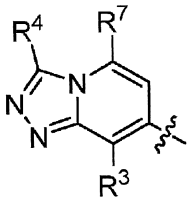
R^{27} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{36} và R^{37} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_1-C_4alkyl;

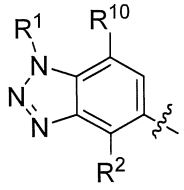
R^{38} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

miễn là khi HetA là  , thì HetB không phải là  .

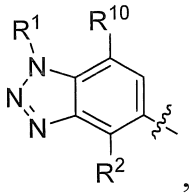
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là

 hoặc  .

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là

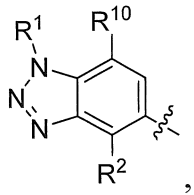
 .

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



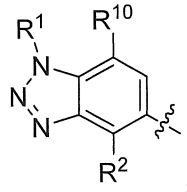
, R^1 là C_1-C_4alkyl, R^{10} là H và R^2 là C_1-C_4alkyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



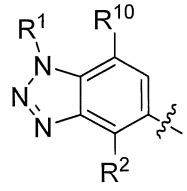
, R^1 là C_1-C_4alkyl, R^{10} là H và R^2 là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



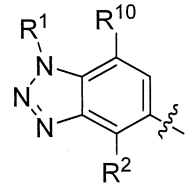
, R^1 là C_1-C_2alkyl, R^{10} là H và R^2 là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



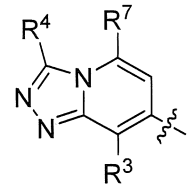
, R^1 CH_2CH_3, R^{10} là H và R^2 là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



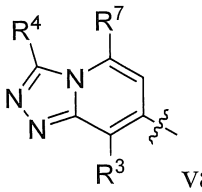
, R^1 là CH_3, R10 là H và R^2 là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



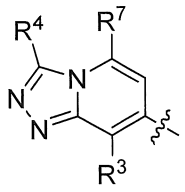
.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



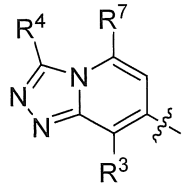
và R^4 là C_1-C_4alkyl hoặc C_1-C_4perhaloalkyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



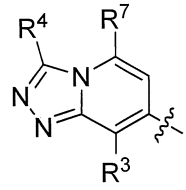
và R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



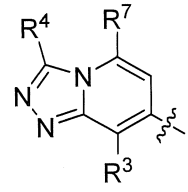
và R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



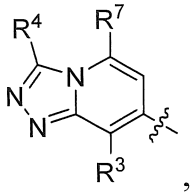
Và R^4 là CF_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



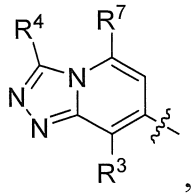
, R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_4alkyl và R^7 là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



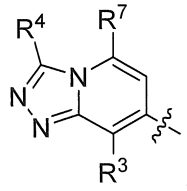
, R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_4alkyl và R^7 là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



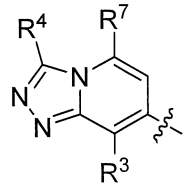
, R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_4alkyl và R^7 là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



, R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl, R^3 là CH_3 và R^7 là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3 và R^7 là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó X là N.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó X là CH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó Q là N.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó Q là CH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó M là N.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó M là CH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{15} là CH_3;

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{15} là Cl;

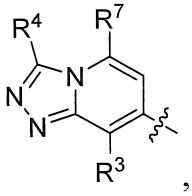
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{13} là CH_3;

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{13} là CH_3 và R^{14} là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{13} là CH_3 và R^{14} là CH_3.

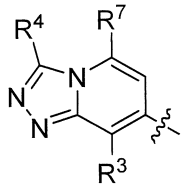
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{13} là H và R^{14} là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



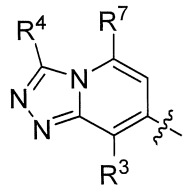
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H và X là N.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



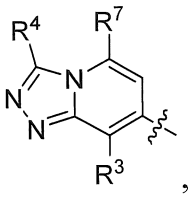
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N và R^{15} là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



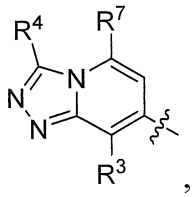
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N, R^{15} là CH_3, R^{13} là H và R^{14} là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



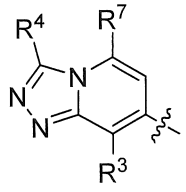
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N, R^{15} là CH_3, R^{13} là CH_3 và R^{14} là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



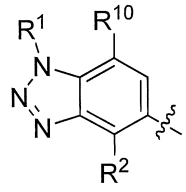
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H và X là CH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



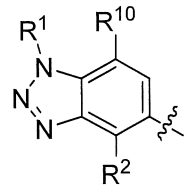
, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N và R^{15} là Cl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



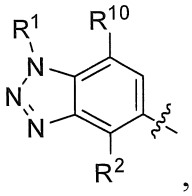
, R^1 CH_2CH_3, R^{10} là H, R^2 là CH_3 và X là N.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



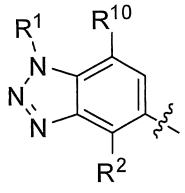
, R^1 là CH_2CH_3, R^{10} là H, R^2 là CH_3, X là N, R^{15} là CH_3., R^{13} là H và R^{14} là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



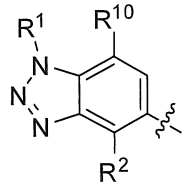
, R^1 là CH_2CH_3, R^{10} là H, R^2 là CH_3, X là N và R^{15} là Cl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



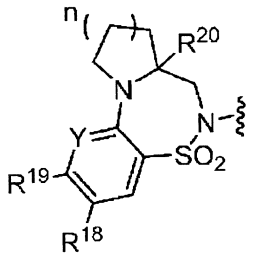
, R^1 là CH_2CH_3, R^{10} là H, R^2 là CH_3, X là CH, R^{15} là CH_3, R^{13} là H và R^{14} là H.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là

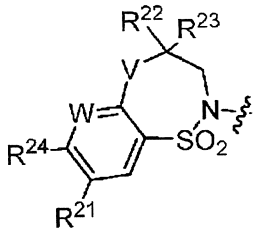


, R^1 là CH_2CH_3, R^{10} là H, R^2 là CH_3, X là CH và R^{15} là Cl.

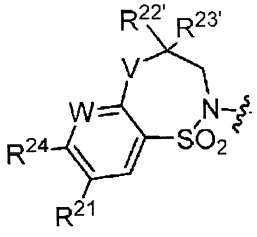
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là



,

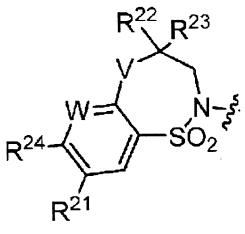


và

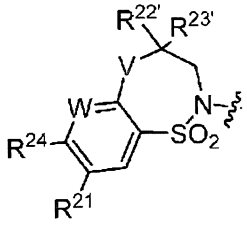


.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó, HetB được chọn từ nhóm bao gồm

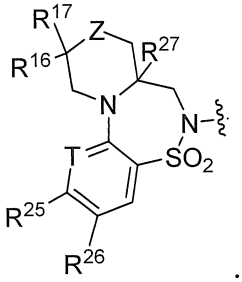


và



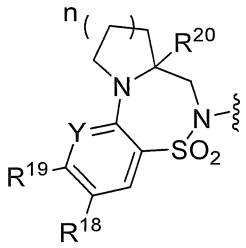
.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó, HetB là



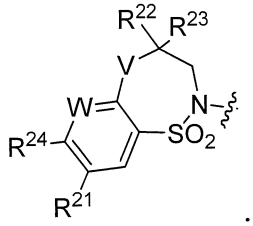
.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là



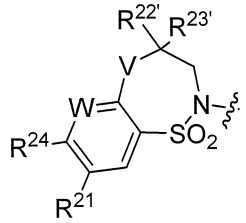
.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là



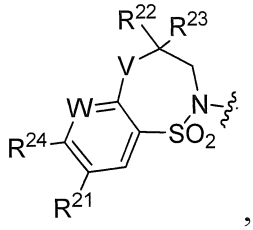
.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là

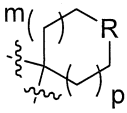


.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là

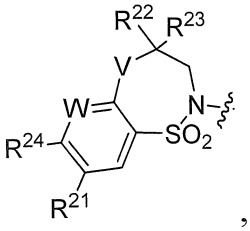


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

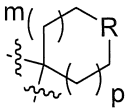


, trong đó R là CH_2 hoặc O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là

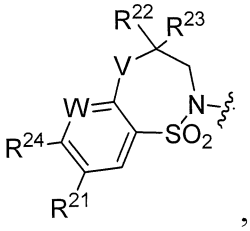


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

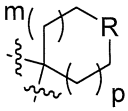


, trong đó R là O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), HetB là

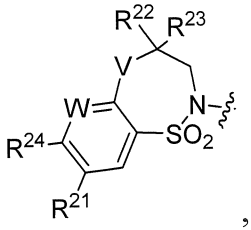


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

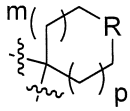


, trong đó R là O, m là 1, và p là 1.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là

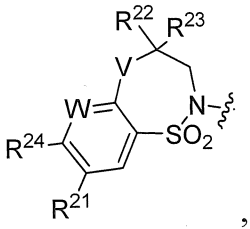


, R^{22} and R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

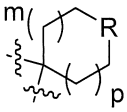


, trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là C_1-C_4alkyl, và R^{14} là C_1-C_4alkyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetB là

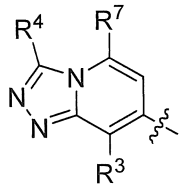


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

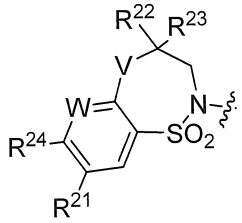


, trong đó R là O, m là 1, và p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

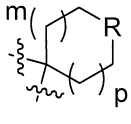
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



, HetB là

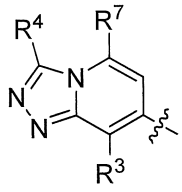


, R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

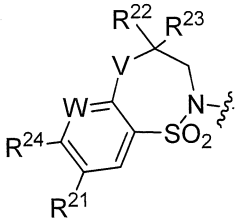


, trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3

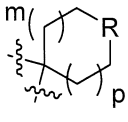
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là



, HetB là

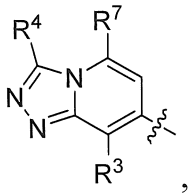
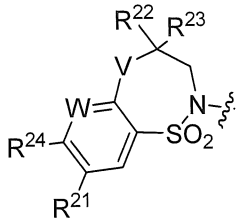
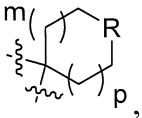
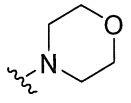


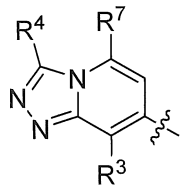
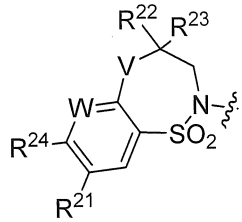
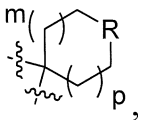
, R^4 là CHF_2, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, Q là CH, M là CH, W là N, R^{24} là H, R^{21} là H, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc

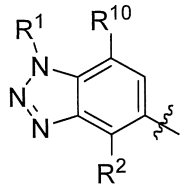
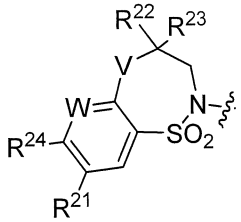
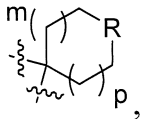


, trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

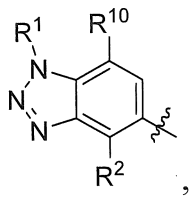
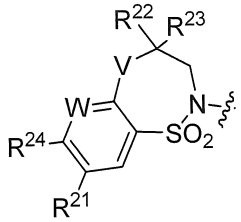
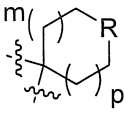
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

HetA là  , HetB là  , R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3 và R^{24} là OC_2-C_4alkyl hoặc OC_2-C_4alkyl được thay thế bởi  .

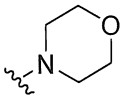
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là  , HetB là  , R^4 là CF^3, R3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, Q là CH, M là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó HetA là  , HetB là  , R^1 là CH_3, R_3 là CH_3, R^{10} là H, X là CH, Q là CH, M là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó

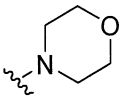
HetA là  , HetB là  , R^1 là xyclopropyl, R3 là CH_3, R^{10} là H, X là CH, Q là CH, M là N, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là C_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong số các xyclopropyl và xyclobutyl.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{18} là OC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một -OH, -N(R^{36})R^{37} và  .

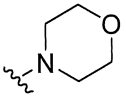
Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{18} là NHC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một OH và CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^{18} là C_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong số C(O)$NHCH_2CH_2OH$ và OH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{24} là OC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một -OH, -N(R^{36})R^{37} và  .

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{24} là NHC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một OH và CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^{24} là C_1-C4alkyl được thay thế bằng một trong số C(O)$NHCH_2CH_2OH$ và OH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{25} là OC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một -OH, -N(R^{36})R^{37} và  .

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó R^{25} là NHC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một OH và CH_3.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^{25} là C_1-C4alkyl được thay thế bằng một trong số C(O)$NHCH_2CH_2OH$ và OH.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm

Axit 3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(7-(Điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

Axit (**S*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

Axit (**R*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

Axit 3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxido-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**R*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(5-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-tyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,3'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*) 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxyetyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxypropyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxyetyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amin)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(butylamin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin) -8'- -1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-3-(3-(((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic; và

Axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đpyriđ[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S)-3-(5-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-tyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (**S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*S) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic;

Axit (*R) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(5-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(5-((1',1'-đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,3'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*) 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxyetyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxypropyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxyetyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amin)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-(butylamin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-4-hyđroxybutan-2-yl)amin) -8'- -1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3*R*)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

Axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic; và

Axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflorometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đpyriđ[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-[3-[(5,5-đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-[3-[(5,5-đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-[3-[(4,4-đimetyl-1,1-đioxo-3*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxido-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflorometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((*S)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-metyl-3-(((*S)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((*R)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*R)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropane-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(t*rifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (3*S)-3-(3-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl -8-metyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo -3-(trifloromethyl) -7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-3-(trifloromethyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-cacbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-cacbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[f]pyriđo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*/S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-metyl1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic; và

Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit 3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(7-(điflorometoxy)-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(7(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(7-(điflorometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl))propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit -3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-3-(trifloromethyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyrido[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(6-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(6-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(6-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*S) -3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(((*R) -3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((8'-flo-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R) -2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

(*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(2-(4,4-đifloropiperiđin-1-yl)etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*R*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*S*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoethyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoethyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-4-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)ethoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit -3-(**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((S)-1-(1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyrido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyrido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3- *f*]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (R/S)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (R/*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-xyclopropoxy-1 -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*R*)-3-(7-xyclopropoxy-1 -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức I, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

Axit (*S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

: Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo -7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Phương án minh họa bổ sung theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất là:

Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

Chữ viết tắt và cụm từ viết tắt được sử dụng trong tài liệu này bao gồm những từ được liệt kê ở Bảng 1.

Bảng 1: Bảng viết tắt

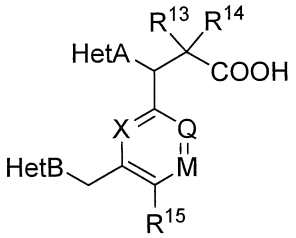
Từ viết tắt	**Thuật ngữ**
Ac	Axyl hoặc Axetyl
ACN hoặc MeCN	Axetonitril
AcOH, HOAc	Axit axetic
AcOK hoặc KOAc	Kali axetat
Ar	Argon
B_2Pin_2	Bis(pinacolato)điboron
HATU	1-[Bis(đimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyriđini 3-oxit hexaflophosphat
BF_3-Et_2O	Boron triflorua đietyl eterat
Boc	Tert-butylcacbamoyl
Boc_2O	Đi-tert-butyl đicarbonat
br	Rộng
t-BuOK hoặc K*t*OBu	Kali tert-butoxit
CSA	Axit camphorsulfonic
dccp•2HBF_4	1,3-Bis(đixyclohexylphosphino)propan bis(tetrafloroborat)
DBAD	Đi-tert-butyl azođicarboxylat
DBU	1,8-điazabixyclo[5.4.0]unđec-7-en
DCE	Đicloroetan
DCM	Điclometan
DIAD	Điisopropyl azođicacboxylat

Từ viết tắt	Thuật ngữ
DIBAL-H	Điisobutylaluminum hyđrua
DIPEA	Điisopropyletylamin
DMA	Đimetylaxetamit
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DMF	*N,N*-đimetylformamit
DMSO	Đimetyl sulfoxit
DPPF	1,1'-Ferroxeneđiyl-bis(điphenylphosphin)
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
ESI	Ion hóa bằng phun điện tử (Electrospray Ionisation)
HATU	1-[Bis(đimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyriđinium 3-oxid hexaflorophosphat, N-[(Đimetylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyriđin-1-ylmetylen]-N-metylmetanaminium hexaflorophosphat N-oxit
Chất xúc tác Herrmann	trans-Bis(axetato)bis[o-(đi-o-tolylphosphino)benzyl]đipallađium(II)
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
*i*PrNH$_2$	Isopropyl amin
Chất tiền xúc tác Josiphos Pd(0) G3	{(R)-1-[(Sp)-2-(Đixyclohexylphosphino)ferroxenyl]etylđi-tert-butylphosphin}[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]pallađium(II) metanesulfonat
LCMS	Sắc ký lỏng và khối phổ
LAH	Liti nhôm hyđriđeabbre
LDA	Liti điisopropylamit
LG	Nhóm có thể tách rời
m/z	Tỷ lệ khối đối với điện tích
MeOH	Metanol
MeI	Metyl iođua
MS	Khối phổ
MTBE	Ete metyl tert-butyl
NaOAc	Natri axetat
NaOMe	Natri metylat

Từ viết tắt	Thuật ngữ
NBS	*N*-bromosuxinimit
NCS	N-closuxinimit
NMP	*N*-metyl-2-pyrroliđon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
OMs	O-$CH_3S(O)_2$
OTf hoặc triflate	$CF_3S(O)_2O$–
OTs	O-$S(O)_2$-*p*-CH_3-C_6H_5
Pd(*t*-$Bu_3P)_2$	Bis(tri-tert-butylphosphin)palađi(0)
$Pd_2(dba)_3$	Tris(đibenzyliđeneaxeton)đipalađi(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen]đicloropalađi (II)
$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2	[1,1'-Bis(điphenylphosphino)-ferroxen]đicloropalađi(II), phức hợp với điclomêtan
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Palađi(II)bis(triphenylphosphin) điclorua
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen]điclopalađi(II)
P(1-nap)$_3$	Tri-1-naphtylphosphin
$Pd(OAc)_2$	Palađi(II) axetat
P(*o*-tol)$_3$	Tri(*o*-tolyl)phosphin
PG	Nhóm bảo vệ
$POBr_3$	Phospho(V) oxybromua
$[Rh(COD)Cl]_2$	Clo(1,5-xyclooctađien)rhođi(I) dimer
RockPhos Pd G3	[(2-Đi-tert-butylphosphino-3-metoxy-6-metyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2-aminobiphenyl)]palađi(II) metansulfonat
SFC	Sắc ký lưu chất siêu tới hạn
Me_3Si	Trimetylsilyl
TMSCN	Trimetylsilyl xyanua
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TBAB	Tetrabutylamoni bromua
TBS	*Tert*-butylđimetylsilyl
TBSCl	*Tert*-butylđimetylsilyl clorua

Từ viết tắt	Thuật ngữ
TBSOTf	*Tert*-butylđimetylsilyl triflat
TEA hoặc Et_3N	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
TFAA	Anhyđrit trifloaxetic
tosyl	*p*-toluensulfonyl
THF	Tetrahyđrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
tol-BINAP	2,2′-Bis(đi-p-tolylphosphino)-1,1′-binaphthyl
X-Phos	2-Đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl
X-Phos Pd G2	Clo(2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palađi(II)
$Zn(CN)_2$	Kẽm xyanua

Các hợp chất minh họa hữu ích trong các phương pháp của sáng chế được mô tả dưới đây theo các sơ đồ tổng hợp minh họa ("Sơ đồ") và các ví dụ điều chế cụ thể. Các hợp chất có công thức (I)



(I)

được tổng hợp theo các sơ đồ. Bằng phương thức minh họa, nhưng không phải là giới hạn, các hợp chất theo sáng chế này được điều chế theo các quy trình điều chế chung sau đây được cung cấp bởi Sơ đồ 1-12. Người có trình độ trong ngành sẽ nhận ra rằng, để thu được các loại hợp chất khác nhau trong tài liệu này, các vật liệu ban đầu được chọn một cách phù hợp để các phần tử thay thế mong muốn cuối cùng sẽ được đi qua các sơ đồ phản ứng, với việc có hoặc không có sự bảo vệ hợp lý để tạo ra sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần hoặc nên sử dụng, ở vị trí của các nhóm thế mong muốn cuối cùng, một nhóm thích hợp có

thể được mang thông qua sơ đồ phản ứng và được thay thế phù hợp bằng các nhóm thế mong muốn.

Trừ khi có quy định khác, các biến trong sơ đồ 1-12 như được định nghĩa ở trên theo công thức (I). Các đặc điểm chung sau đây liên quan đến nhiệt độ phản ứng, nhóm bảo vệ PG, nhóm rời LG và nhóm thế R^{35}, nếu có, được tham chiếu đến tất cả các Sơ đồ 1-12.

Nếu không đề cập đến nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ, cần hiểu rằng phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

Thuật ngữ PG trong các sơ đồ sau đại diện cho nhóm bảo vệ như axetyl (Ac), hoặc t-butyldimetylsilyl (TBS).

Những điều kiện để bảo vệ rượu dưới dạng axetyl bao gồm bước xử lý rượu bằng (i) axetyl clorua khi có sự hiện diện của bazơ như trietylamin, DIPEA hoặc pyriđin trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như điclomêtan, DMF hoặc THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến khoảng nhiệt độ phòng, trong đó DMAP có thể được thêm vào tùy ý, hoặc (ii) anhydrit axetic với sự hiện diện của bazơ như trietylamin, DIPEA hoặc pyridin trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như điclomêtan, DMF hoặc THF ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng nhiệt độ phòng, trong đó DMAP có thể được thêm vào tùy ý. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện bảo vệ axetyl". Các điều kiện để loại bỏ nhóm axetyl bao gồm việc sử dụng bazơ như kali cacbonat trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như THF, metanol, etanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Những điều kiện loại bỏ này được gọi là "điều kiện loại bỏ nhóm axetyl".

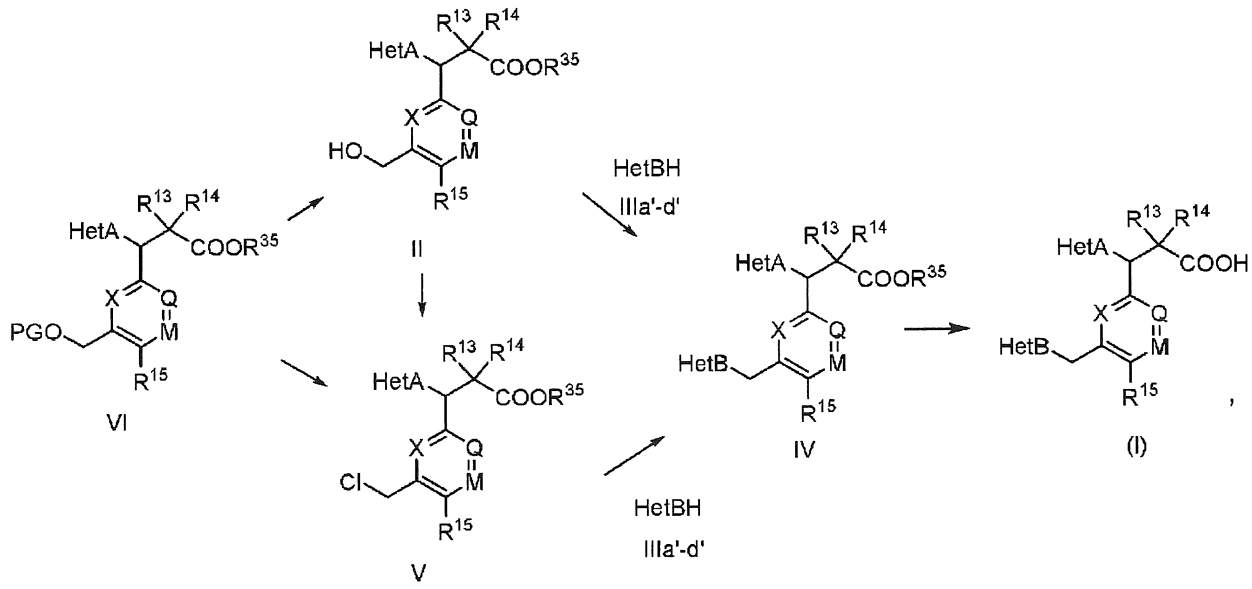
Các điều kiện khác để bảo vệ rượu dựa vào sự bảo vệ của nó dưới dạng ete TBS bằng cách kết hợp rượu với TBS-Cl hoặc TBS-OTf khi có mặt của bazơ như imiđazol, 2,6-lutiđin, trietylamin, DIPEA hoặc pyriđin trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như điclomêtan, DMF hoặc THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến nhiệt độ phòng, trong đó DMAP có thể được thêm vào tùy ý. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện nhóm bảo vệ TBS". Nhóm TBS bị loại bỏ bởi (i) TBAF trong dung môi như THF hoặc DMF ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C, hoặc (ii) HCl hoặc CSA trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như THF, etanol, metanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến nhiệt độ phòng. Những điều kiện loại bỏ này được gọi là "điều kiện loại bỏ nhóm TBS".

R^{35} được định nghĩa như là C_1-C_4alkyl.

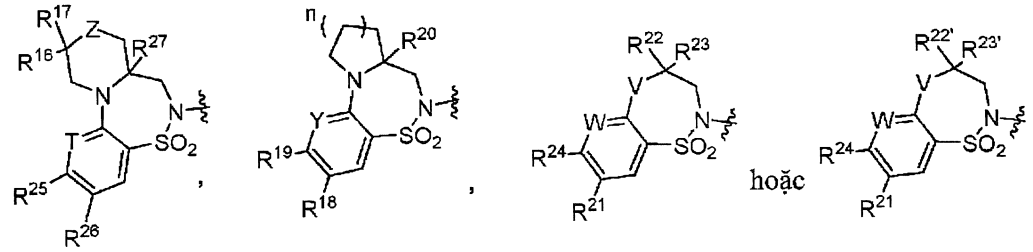
Thuật ngữ LG đề cập đến nhóm có thể tách rời (leaving group). Ví dụ về nhóm có thể tách rời bao gồm I, Cl, Br, OMs và OTs.

Khi mong muốn các mẫu tinh khiết đồng phân, hỗn hợp đồng phân của các hợp chất được tổng hợp theo Sơ đồ 1 có thể được phân tách bằng SFC bất đối xứng hoặc HPLC.

Sơ đồ 1

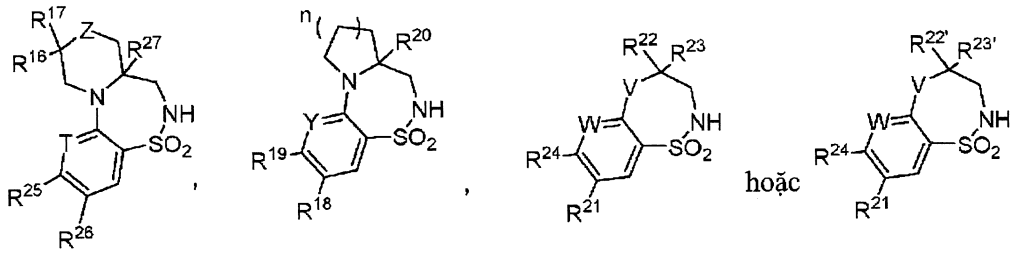


trong đó, HetB là



IIIa IIIb IIIc hoặc IIId

và HetBH là

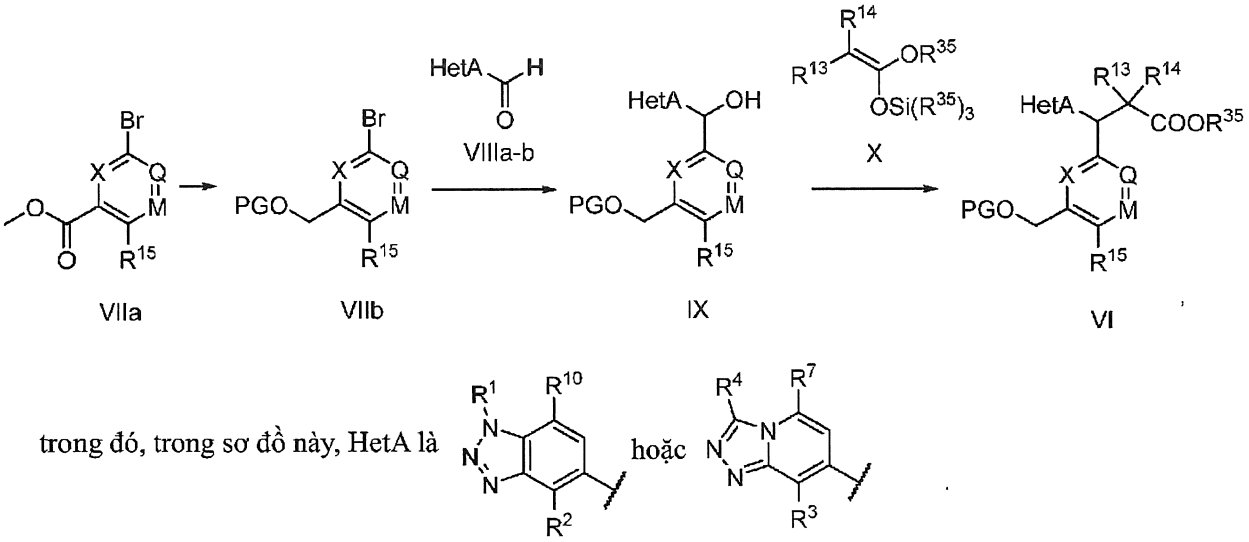


IIIa' IIIb' IIIc' hoặc IIId'

Như minh họa trong Sơ đồ 1, hợp chất II được chuyển thành hợp chất IV bằng cách ghép nó với một trong các hợp chất IIIa'-d '(HetBH) trong điều kiện phản ứng Mitsunobu.

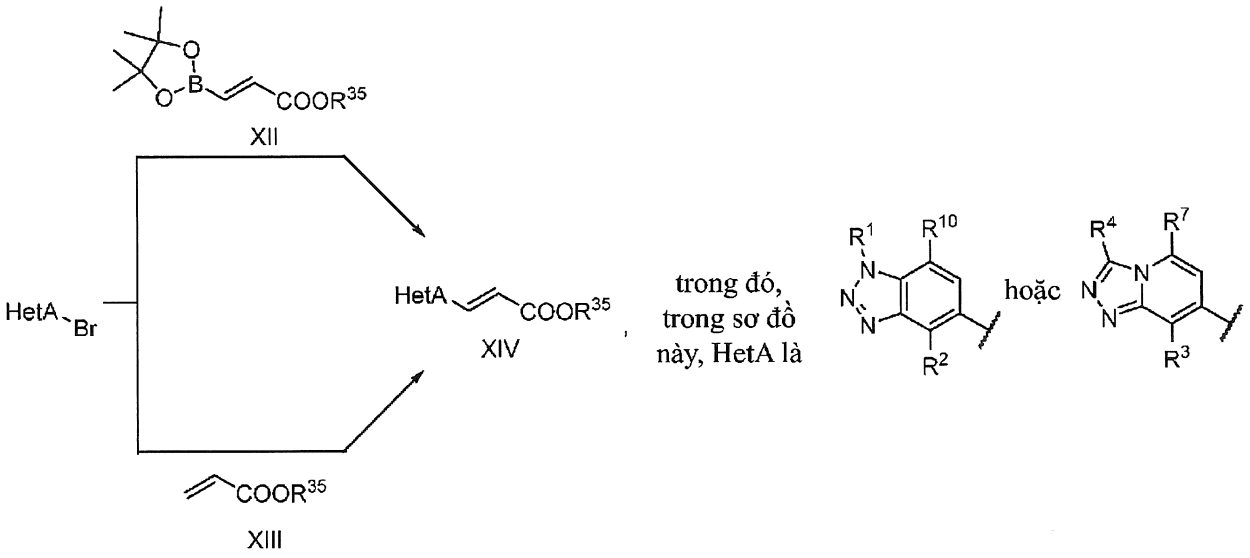
Phản ứng Mitsunobu này được thực hiện bằng cách sử dụng điisopropyl azođicacboxylat hoặc đi-tert-butyl azođicacboxylat với sự hiện diện của triphenylphosphin hoặc triphenylphosphin được hỗ trợ rắn trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như THF, DMF, điclomêtan, hoặc hỗn hợp của chúng, ở phạm vi nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện phản ứng Mitsunobu". Hợp chất IIIa 'được thực hiện như minh họa ở sơ đồ 10a và 12a, hợp chất IIIb' được tạo ra như trong minh họa ở sơ đồ 10b và 12b, hợp chất IIIc 'được tạo ra như minh họa ở sơ đồ 10c và hợp chất IIId' được tạo ra như minh họa ở sơ đồ 10d. Hợp chất V được chuyển thành hợp chất IV bằng cách ghép nó với một trong các hợp chất IIIa'-d '(HetBH) trong phản ứng alkyl hóa. Phản ứng alkyl hóa này được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ như natri hiđrua hoặc kali tert-butoxit, trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như THF hoặc DMF. Hoặc là, hợp chất IV được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 3b. Hợp chất IV được chuyển thành hợp chất (I) ở điều kiện phản ứng thủy phân, sử dụng dung dịch chứa nước NaOH hoặc LiOH, trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như nước, THF, 1,4-dioxan, metanol, etanol hoặc hỗn hợp của chúng, ở khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các điều kiện này được gọi là "điều kiện phản ứng thủy phân cơ bản" Hợp chất VI (PG là Ac) được chuyển thành hợp chất II trong điều kiện loại bỏ nhóm axetyl. Hoặc là, hợp chất II được tạo như minh họa ở Sơ đồ 3b. Hợp chất VI (PG là TBS) được chuyển thành hợp chất V bằng cách xử lý với chất clo hóa như thionyl clorua có hoặc không có DMF làm chất phụ gia trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi các dung môi như điclomêtan hoặc điclоetan, để tạo ra hợp chất V. Hợp chất VI được thực hiện như minh họa ở sơ đồ 2, 3b và 4.

Sơ đồ 2

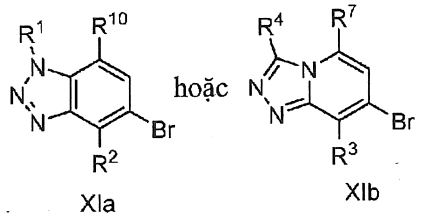


Như minh họa trong Sơ đồ 2, hợp chất VIIa được chuyển hóa thành hợp chất VIIb bằng quy trình hai bước. Bước thứ nhất trong quy trình hai bước này là khử benzoat VIIa thành rượu benzyl (không minh họa cấu trúc) bằng chất khử như $LiAlH_4$ trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như THF ở nhiệt độ dao động từ khoảng 0 °C đến khoảng 15 °C. Bước thứ hai trong quy trình hai bước này là bảo vệ rượu benzyl dưới dạng ete TBS trong các điều kiện bảo vệ TBS. Hợp chất VIIb được chuyển thành hợp chất IX bằng cách ban đầu xử lý hợp chất VIIB với thuốc thử như n-butylliti ở nhiệt độ thấp như khoảng – 78 °C trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như THF, tạo thành chất trung gian liti hữu cơ (cấu trúc không được minh họa), chất trung gian liti hữu cơ này sau đó được xử lý bằng hợp chất VIIIa (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 4 và 9) hoặc VIIIb (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 5) để tạo thành hợp chất IX. Hợp chất IX được chuyển thành hợp chất VI bằng cách kết hợp với silylketen axetan X, sử dụng tricloaxetonitril với sự hiện diện của các chất phụ gia DBU và triflometanesulfonamit trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như axetonitril, ở nhiệt độ dao động từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu nhiệt độ của dung môi phản ứng. Ngoài ra, cũng có thể được thực hiện việc kết hợp này bằng cách sử dụng hợp chất X và thuốc thử như BF_3-Et_2O hoặc TiCl4 trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như điclometan. Hợp chất XIV cũng được thực hiện với nhóm HetA khác như được minh họa ở Sơ đồ 8.

Sơ đồ 3a

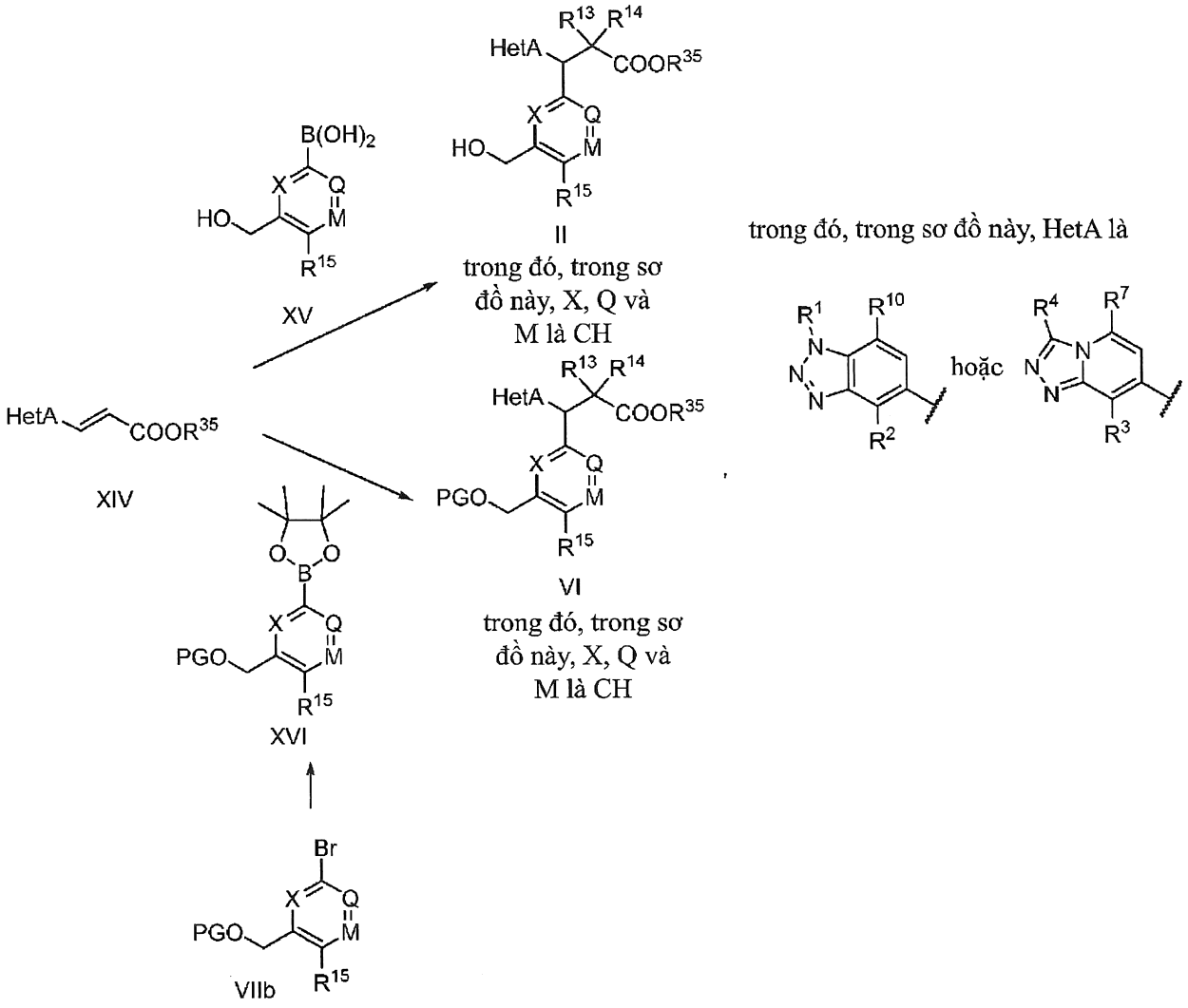


trong đó HetA-Br là



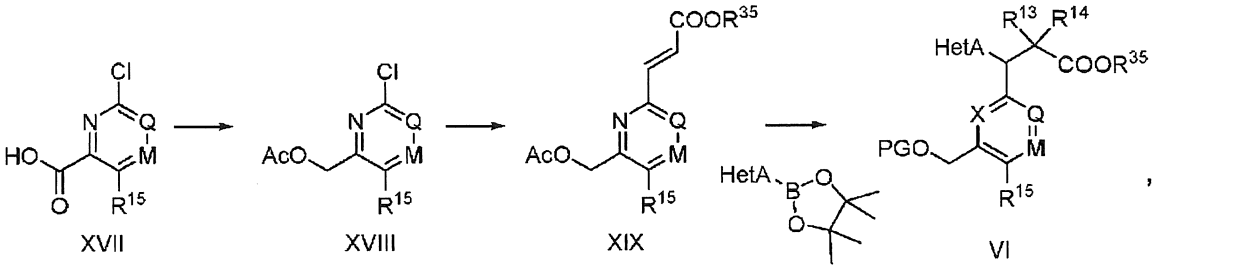
Như được minh họa ở sơ đồ 3a, HetA-Br (XIa hoặc XIb) được chuyển thành hợp chất XIV bằng cách kết hợp xúc tác paladi với hợp chất XII với chất xúc tác paladi như $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ khi có sự hiện diện của bazơ phụ gia như kali cacbonat hoặc natri cacbonat trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như hỗn hợp 1,4-đioxan và nước ở nhiệt độ khác nhau, từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Khi hợp chất XIII được sử dụng, các hợp chất XIa (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 6 và 7) hoặc XIb (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 5) được xử lý bằng chất xúc tác paladi như chu trình palađa của Herrmann, Pd(dppf)Cl2, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ hoặc $Pd(OAc)_2$ với sự có mặt của các chất phụ gia như tetrabutylamoni clorua hydrat hoặc P $(o\text{-}tol)_3$ và các bazơ như natri axetat, trietylamin, điisopropyletyl amin hoặc N, N-đicyclohexylmetyl amin trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như DMF hoặc DMA, ở nhiệt độ khác nhau, từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Sơ đồ 3b

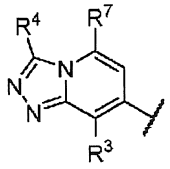


Như được minh họa ở Sơ đồ 3b, Hợp chất XIV (được tạo ra như trong Sơ đồ 3a) được chuyển thành hợp chất II, bằng cách kết hợp nó với hợp chất XV, sử dụng phản ứng cộng liên hợp có xúc tác rhodi. Phản ứng cộng liên hợp này được thực hiện với chất xúc tác rhodi như [Rh (COD) Cl] 2 với sự hiện diện của bazơ như trietylamin, natri cacbonat, hoặc KOH; trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như 1,4-đioxan, nước, THF, isopropanol, hoặc hỗn hợp của chúng; ở nhiệt độ khác nhau, từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Điều kiện phản ứng này trong tài liệu này được gọi là "điều kiện phản ứng cộng liên hợp xúc tác rhođi". Hợp chất XIV được chuyển thành hợp chất VI bằng cách xử lý nó với hợp chất XVI trong điều kiện phản ứng cộng liên hợp có xúc tác rhođi. Hợp chất VIIb được chuyển thành hợp chất XVI bằng cách xử lý nó bằng bis (pinacolato) điboron, chất xúc tác như $Pd(dppf)Cl_2$, chất phụ gia như KOAc trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như DMF, DMSO, toluen, hoặc 1,4-đioxan ở nhiệt độ khác nhau, từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Sơ đồ 4



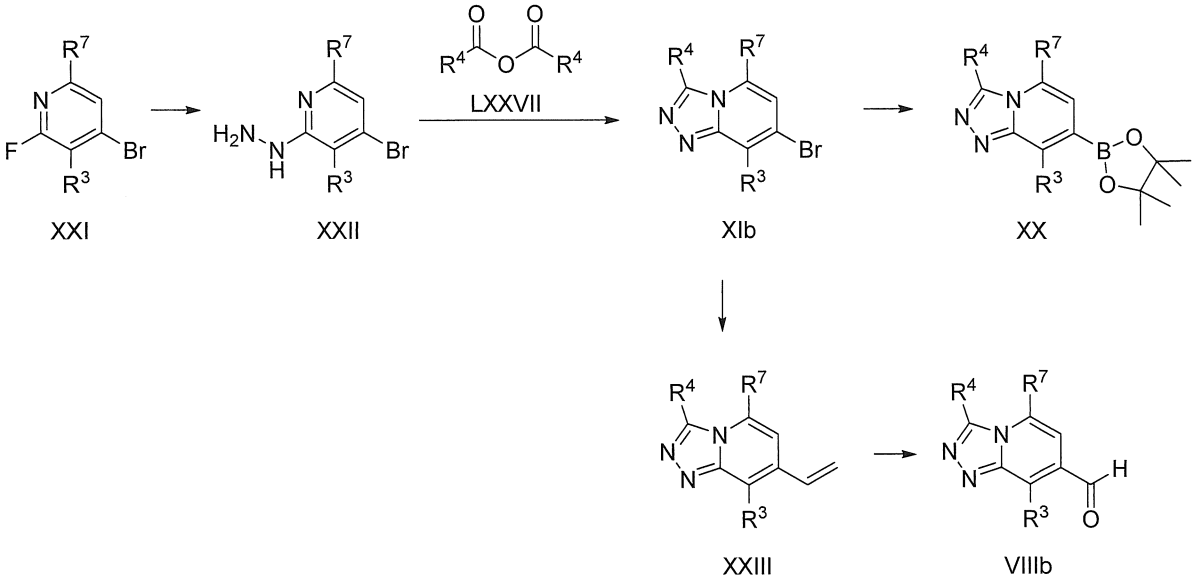
trong đó, trong sơ đồ này, HetA là



trong đó, trong sơ đồ này, X là N, Q và M là CH, PG là Ac và R^{13} và R^{14} là H

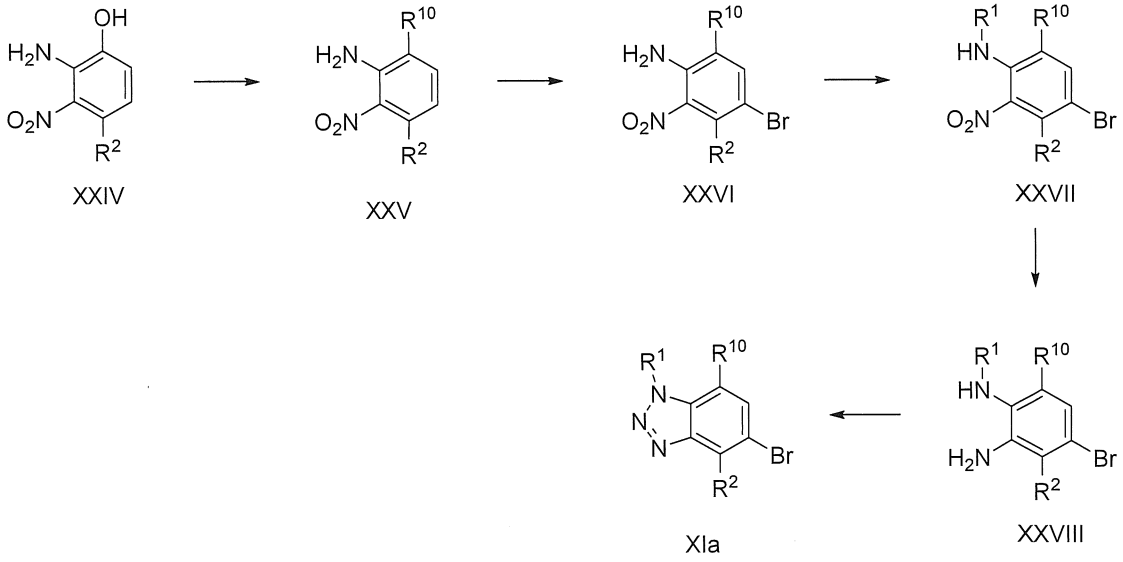
Như minh họa trong Sơ đồ 4, hợp chất XVII được chuyển hóa thành hợp chất XVIII bằng quy trình ba bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất XVII được chuyển thành este (cấu trúc không được minh họa) bằng cách sử dụng thuốc thử như thionyl clorua trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến 50 °C. Trong bước thứ hai, nhóm este được tạo thành ở bước một được chuyển hóa thành rượu tương ứng bằng cách khử (cấu trúc không được minh họa) với thuốc thử như natri borohyđrua trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như THF ở nhiệt độ dao động từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. Trong bước thứ ba, rượu được tạo thành ở bước hai được chuyển thành hợp chất XVIII sử dụng các điều kiện bảo vệ axetyl. Hợp chất XVIII được chuyển hóa thành hợp chất XIX trong điều kiện phản ứng Heck sử dụng hợp chất XIII, chất xúc tác như $Pd(OAc)_2$, các chất phụ gia như trietylamin và TBAB, trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như DMF ở nhiệt độ khoảng 120 °C. Hợp chất XIX được chuyển thành hợp chất VI bằng cách kết hợp nó với hợp chất XX sử dụng điều kiện phản ứng cộng liên hợp có xúc tác rhođi.

Sơ đồ 5



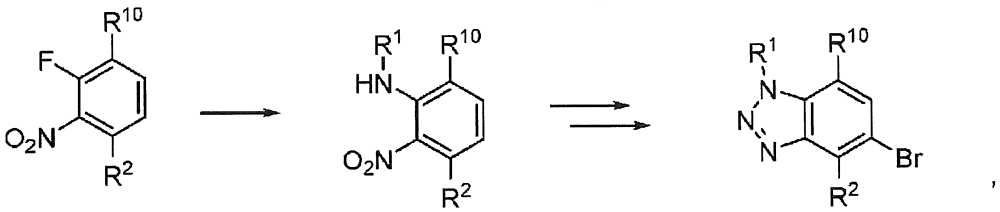
Như được minh họa ở sơ đồ 5, hợp chất XXI được chuyển hóa thành hợp chất XXII bằng cách xử lý với hyđrazin nước ở nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến khoảng 65 °C. Hợp chất XXII được chuyển hóa thành hợp chất XIb bằng phản ứng vòng hóa với anhydrit axit như LXXVII. Ngoài ra, hợp chất XXII được xử lý bằng R^4CO_2H (LXXVIII) trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axit propionic ở nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến khoảng 140 °C để tạo thành XIb. Hợp chất VIIb được chuyển thành hợp chất XX bằng cách xử lý nó bằng bis (pinacolato) điboron $Pd(dppf)Cl_2$ và KOAc trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMF, DMSO, toluen, hoặc 1,4-đioxan ở nhiệt độ khác nhau, từ 70 °C –100 °C. Hợp chất XIb được chuyển hóa thành hợp chất XXIII bằng cách xử lý bằng kali vinyltrifloborat, chất xúc tác paladi như $(Ph_3P)_4Pd$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$, bazơ như K_3PO_4, TEA, K_2CO_3 hoặc NaOAc trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như hỗn hợp 1,4-đioxan ở nhiệt độ khác nhau, từ 100 °C –110 °C. Hợp chất XXIII được chuyển hóa thành hợp chất VIIIb bằng cách (i) xử lý bằng ozon trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như điclomêtan, MeOH, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ khoảng -78 °C, sau đó bổ sung triphenylphosphin hoặc đimetylsulfua, hoặc (ii) xử lý bằng OsO4 trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như hỗn hợp 1,4-đioxan và nước, tiếp theo là xử lý natri periođat hoặc (iii) xử lý bằng $K_2OsO_4•2H_2O$ với sự hiện diện của chu kỳ natri trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như hỗn hợp 1,4-đioxan và nước.

Sơ đồ 6



Như được mô tả trong Sơ đồ 6, hợp chất XXIV được chuyển hóa thành hợp chất XXV bằng cách xử lý bằng R^{36}-LG (LXXVI), trong đó R^{36} is -C_3-C_4xycloalkyl hoặc -C_1-C_4perhaloalkyl và LG được định nghĩa ở trên, với sự hiện diện của bazơ như xêsi hyđroxit hoặc kali cacbonat trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMSO, DMF và nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ khoảng 150 °C. Hợp chất XXV được chuyển hóa thành hợp chất XXVI bằng (i) phản ứng halogen hóa với brom khi có mặt natri axetat trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axit axetic hoặc (ii) với NBS trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axit axetic. Hợp chất XXVI được chuyển hóa thành hợp chất XXVII bằng cách alkyl hóa anilin với R1-LG (LXXIX), trong đó LG là nhóm có thể tách rời như định nghĩa ở trên, với sự hiện diện của bazơ như natri hiđrua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMF. Hợp chất XXVII được chuyển hóa thành hợp chất XXVIII bằng cách khử nhóm nitro với sắt hoặc kẽm trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axeton, etanol, nước, axit axetic, dung dịch amoni clorua trong nước, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ khoảng 0 °C đến nhiệt độ khoảng nhiệt độ phòng. Ngoài ra, thực hiện quá trình khử này được thực hiện bằng cách hyđro hóa sử dụng chất xúc tác là chất rắn hạt mịn bao gồm chủ yếu là niken có nguồn gốc từ hợp kim niken-nhôm, như Raney niken, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như etanol trong môi trường hyđro khí. Hợp chất XXVIII được chuyển hóa thành hợp chất XIa bằng cách tuần hoàn với natri nitrat với sự hiện diện của axit như axit sunfuric hoặc HCl lỏng trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như nước, axit axetic hoặc metanol, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 7

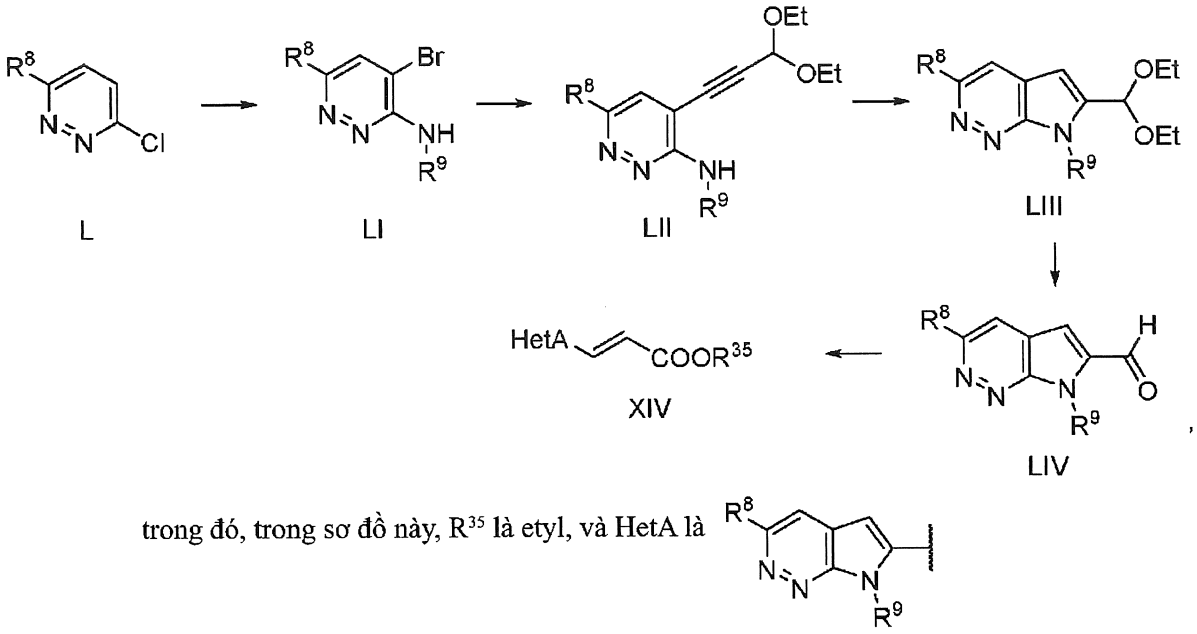


XXIX XXV XIa

trong đó, trong sơ đồ này
R^1 là CH_3, CH_2CH_3, xyclopropyl hoặc CH_2xyclopropyl,
R^{10} là H và
R^2 là CH_3

Như được minh họa ở sơ đồ 7, hợp chất XXIX được chuyển hóa thành hợp chất XXV bằng cách dịch chuyển nguyên tử flo với R^1-NH_2 (LXXX); có hoặc không có bazơ như trietylamin; có hoặc không có môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như etanol hoặc axetonitril ở nhiệt độ trong khoảng từ 50 °C đến 150 °C trong khoảng thời gian từ 4–48 giờ. Hợp chất XXV được chuyển hóa thành hợp chất XIa bằng quy trình ba bước bao gồm phản ứng brom hóa, phản ứng khử nhóm nitro và phản ứng tuần hoàn. Các điều kiện cho các phản ứng này được mô tả trong Sơ đồ 6 như sau: các điều kiện phản ứng brom hóa được mô tả trong quá trình chuyển hóa XXV thành XXVI, các điều kiện nhóm nitro được mô tả trong quá trình chuyển hóa XXVII thành XXVIII và các điều kiện phản ứng tuần hoàn như được mô tả trong việc chuyển hóa XXVIII thành XIa. Hoặc là, hợp chất XXV được chuyển hóa thành hợp chất XIa bằng quy trình ba bước tương tự, trong đó thứ tự của các bước phản ứng là phản ứng khử nhóm nitro sau đó là phản ứng tuần hoàn, tiếp theo là phản ứng brom hóa.

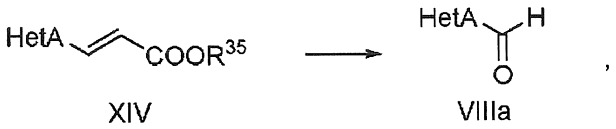
Sơ đồ 8



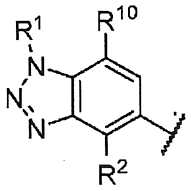
trong đó, trong sơ đồ này, R^{35} là etyl, và HetA là

Như minh họa trong Sơ đồ 8, hợp chất L được chuyển hóa thành hợp chất LI bằng quy trình hai bước. Trong bước thứ nhất, nguyên tử clo được thay thế bởi R^9-NH_2 (LXXXI) trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như metanol ở nhiệt độ khoảng 110 °C. Ở bước thứ hai, anilin được tạo ra ở bước thứ nhất (cấu trúc không được minh họa) được xử lý với brom trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axit axetic để tạo ra hợp chất LI. Hợp chất LI được chuyển hóa thành hợp chất LII bằng cách kết hợp với thành 3,3-đietoxyprop-1-yn (cấu trúc không được minh họa) bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi như Pd $(PPh_3)2Cl_2$ với sự hiện diện của các chất phụ gia như CuI và trietylamin ở nhiệt độ khoảng 65 °C trong khoảng 1,5 giờ. Hợp chất LII được chuyển thành hóa hợp chất LIII bằng cách xử lý bằng thuốc thử như TBAF trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF ở nhiệt độ khoảng 65 °C. Hợp chất LIII được chuyển hóa thành hợp chất LIV bằng cách sử dụng axit như HCl trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như 1,4-đioxan. Hợp chất LIV được chuyển hóa thành hợp chất XIV bằng thuốc thử như etyl 2- (đietoxyphosphoryl) axetat (không minh họa cấu trúc) bằng cách sử dụng bazơ như natri hyđrua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF.

Sơ đồ 9

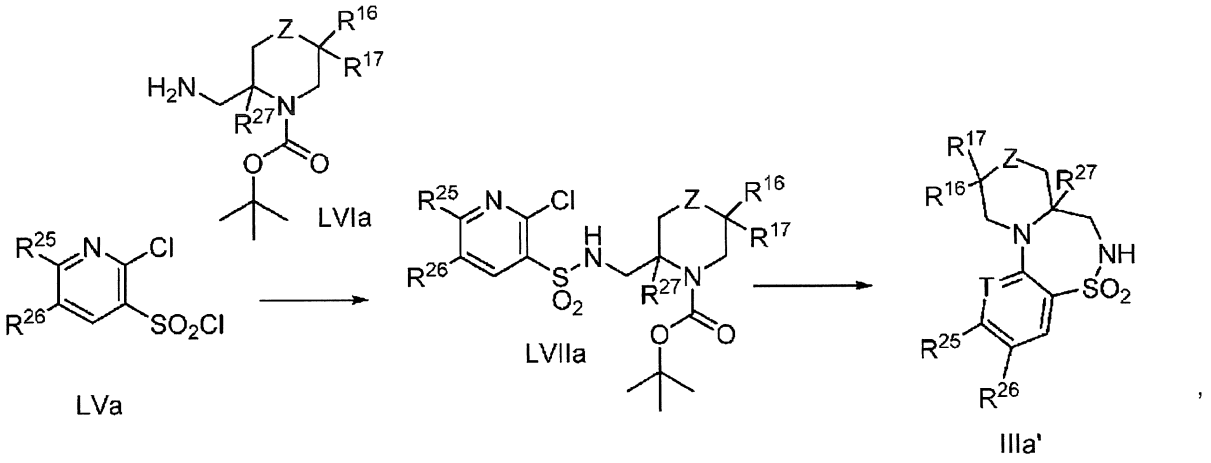


XIV VIIIa

trong đó, trong sơ đồ này, HetA là 

Như được minh họa ở sơ đồ 9, hợp chất XIV được chuyển hóa thành hợp chất VIIIa bằng cách xử lý bằng ôzôn trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như điclometan, MeOH, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ khoảng -78 °C đến khoảng 15 °C sau đó bằng cách bổ sung triphenylphosphin hoặc đimetylsulfua.

Sơ đồ 10a

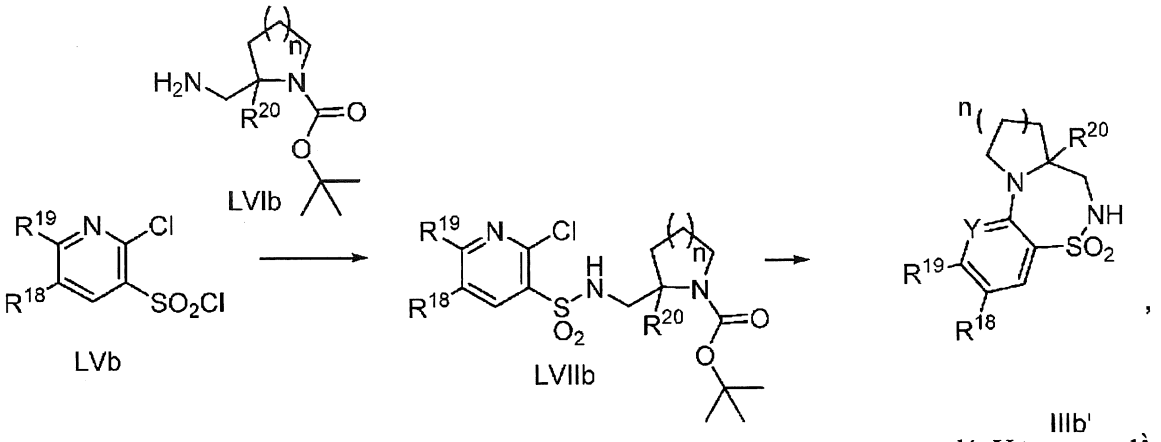


trong đó, T trong sơ đồ này là N

Như được mô tả ở Sơ đồ 10a, hợp chất LVa được chuyển hóa thành hợp chất LVIIa bằng cách kết hợp với thuốc thử amin LVIa sử dụng bazơ như kali cacbonat trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi hỗn hợp dung môi như THF và nước. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit". Hợp chất LVIIa được chuyển hóa thành hợp chất VIIa' bằng quy trình hai bước. Bước thứ nhất của quy trình hai bước này là loại bỏ nhóm bảo vệ *tert*-butyl cacboxy để tạo ra amin tự do (không minh họa cấu trúc amin tự do). Trong bước thứ nhất, hợp chất LVIIa được xử lý bằng TFA trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như điclometan. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyl cacboxy". Ở bước thứ hai của quy trình hai bước này, amin tự do được

tạo ra ở bước thứ nhất được tuần hoàn thành IIIa 'bằng cách xử lý bằng bazơ như trietylamin hoặc DIPEA ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ hồi lưu của THF hoặc toluen đến khoảng 160 °C trong môi trường phản ứng được thực hiện bởi dung môi như toluen, DMSO hoặc THF. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện tuần hóa bazơ". Khi phản ứng này được thực hiện bằng hợp chất LVIa trong đó Z là N-Cbz, thì có thể loại bỏ nhóm Cbz của hợp chất IIIa ' bằng cách sử dụng các điều kiện thủy phân như $Pd(OH)_2/C$ dưới H_2 trong dung môi như MeOH từ nhiệt độ khác nhau từ nhiệt độ phòng đến khoảng 50 °C. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ Cbz". Amin tự do được tạo ra từ việc loại bỏ Cbz này sau đó có thể được metyl hóa bằng cách xử lý với 37 % dung dịch nước HCHO và $NaBH_3CN$ trong hỗn hợp dung môi như MeOH: DCM (2: 1) ở phạm vi nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến khoảng 50 °C để tạo ra hợp chất IIIa 'trong đó Z là NMe.

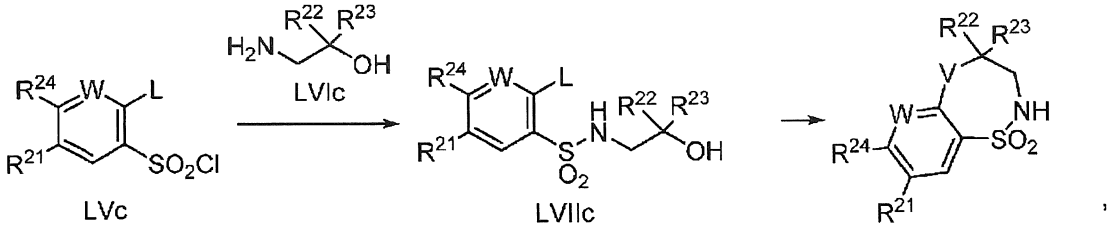
Sơ đồ 10b



trong đó, Y trong sơ đồ này là N

Như được mô tả ở Sơ đồ 10b, hợp chất LVb được chuyển hóa thành hợp chất LVIIb bằng cách kết hợp với thuốc thử amin LVIb (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 11) sử dụng các điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit. Hợp chất LVIIb được chuyển hóa thành hợp chất VIIb bằng quy trình hai bước. Ở bước thứ nhất này, hợp chất LVIIb phải chịu các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyl cacboxy. Ở bước thứ hai của quy trình hai bước này, amin tự do được tạo ra ở bước thứ nhất được tuần hoàn hóa thành IIIb 'bằng cách sử dụng các điều kiện tuần hoàn hóa cơ bản.

Sơ đồ 10c

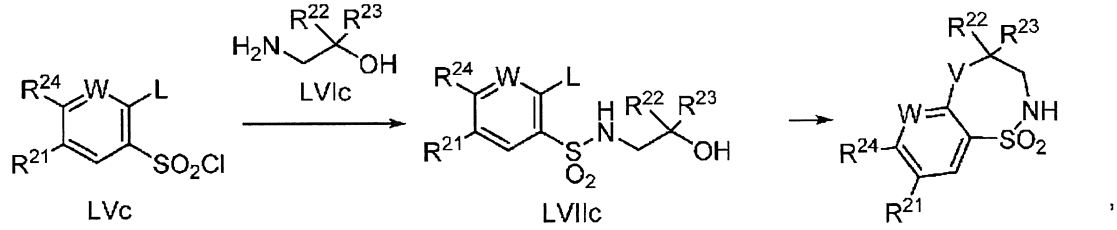


trong đó, trong sơ đồ này
khi W là N, thì L là Cl
khi W là CH, thì L là F

trong đó, V trong sơ đồ này là O

Như được mô tả ở Sơ đồ 10c, hợp chất LVc được chuyển hóa thành hợp chất LVIIc bằng cách kết hợp với thuốc thử amin LVIc sử dụng các điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit. Hợp chất LVIIc được chuyển hóa thành hợp chất IIIc 'bằng cách xử lý với bazơ như kali cacbonat hoặc kali tert-butoxit trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMSO hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng, ở khoảng nhiệt độ khoảng 80 °C đến khoảng 110 °C trong khoảng thời gian từ 2–40 giờ. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện tuần hoàn hóa bazơ thay thế". Trong thuốc thử amin, LVIc, khi R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào để tạo thành azetiđin, pyroliđin hoặc piperiđin, nguyên tử nitơ của azetiđin, pyroliđin hoặc piperiđin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như tert- nhóm cacboxy butyl. Sau đó có thể loại bỏ nhóm bảo vệ này sau khi hợp chất IIIc 'đã được tạo thành bằng cách sử dụng" các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyl cacboxy ".

Sơ đồ 10d



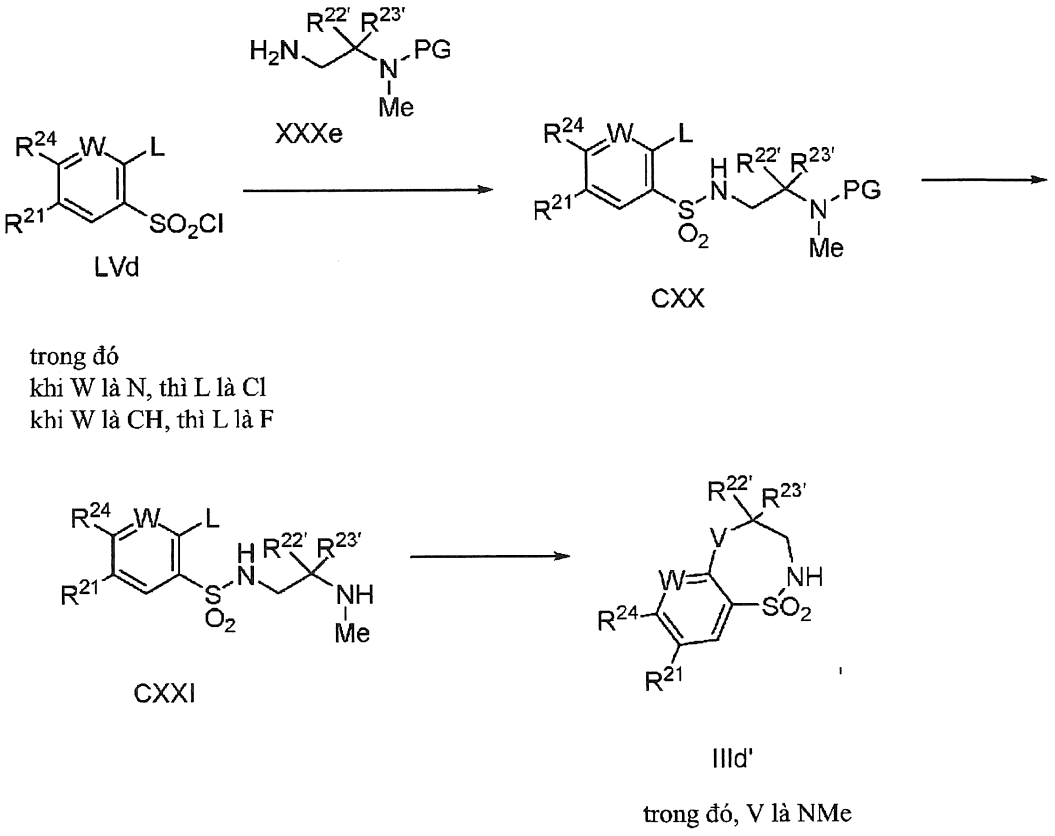
trong đó, trong sơ đồ này
khi W là N, thì L là Cl
khi W là CH, thì L là F

trong đó, V trong sơ đồ này là O

Như được mô tả ở Sơ đồ 10d, hợp chất LVd được chuyển hóa thành hợp chất LVIId bằng cách kết hợp với thuốc thử amin LVId sử dụng các điều kiện phản ứng tạo thành

sulfonamit. Hợp chất LVII được chuyển hóa thành hợp chất III 'bằng cách sử dụng các điều kiện tuần hoàn hóa bazơ thay thế.

Sơ đồ 10e

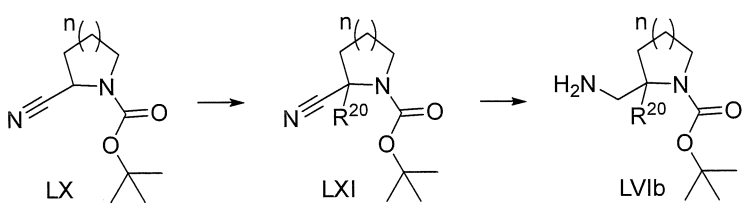


trong đó
khi W là N, thì L là Cl
khi W là CH, thì L là F

trong đó, V là NMe

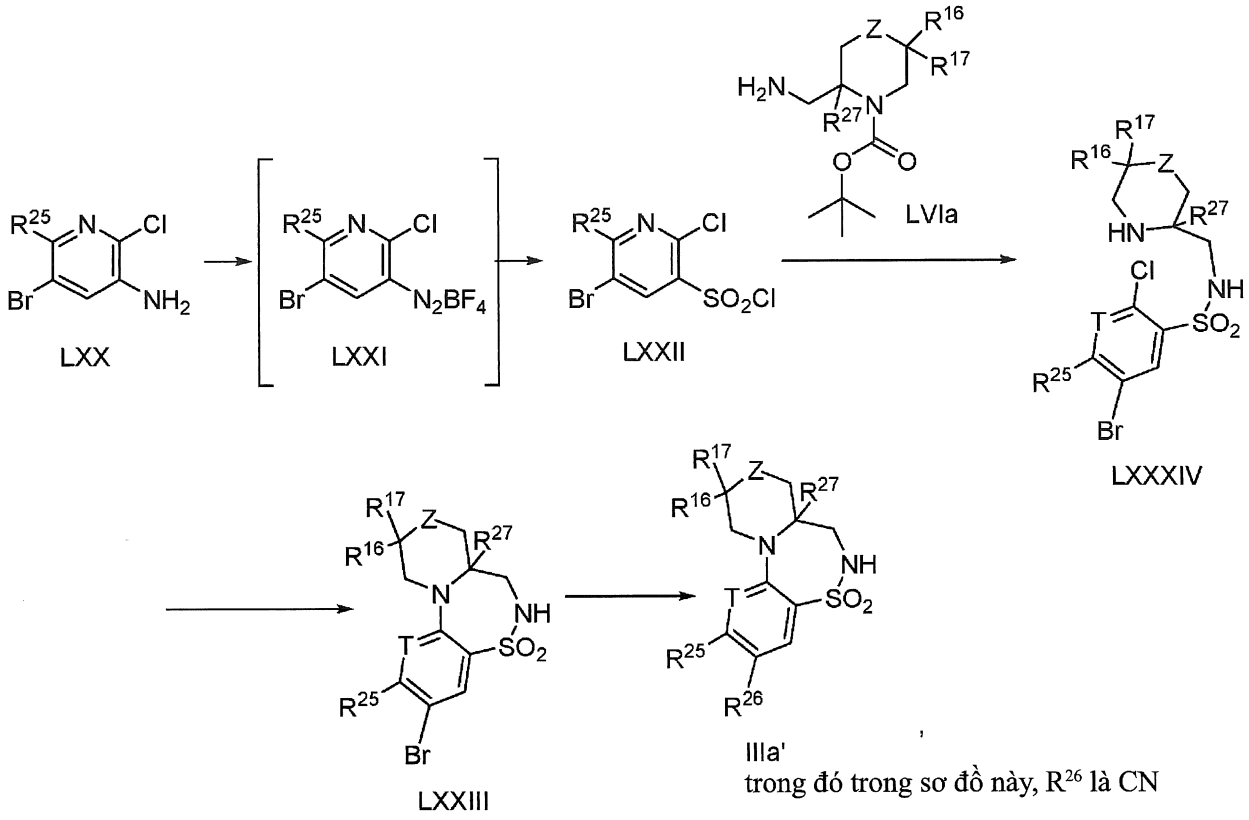
Như được mô tả ở Sơ đồ 10e, hợp chất LVd được chuyển hóa thành hợp chất CXX bằng cách kết hợp với thuốc thử amin XXXe sử dụng các điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit. Hợp chất CXX được chuyển hóa thành hợp chất CXXI bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ (PG) bằng cách sử dụng các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ Cbz khi PG là Cbz. Hợp chất CXXI được chuyển hóa thành hợp chất III 'd bằng cách sử dụng các điều kiện tuần hoàn hóa bazơ thay thế.

Sơ đồ 11



Như mô tả trong sơ đồ 11, hợp chất LX được chuyển hóa thành hợp chất LXI bằng cách xử lý hợp chất LX bằng bazơ như LDA trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF, ete, hexan, toluen và các hỗn hợp của chúng và sau đó thêm ankyl halogenua thuốc thử R^{20}-LG (LXXXII). Hợp chất LXI được chuyển hóa thành hợp chất LVIb bằng cách sử dụng chất xúc tác là chất rắn hạt mịn bao gồm chủ yếu là niken có nguồn gốc từ hợp kim niken-nhôm, như Raney niken, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi hỗn hợp dung môi như etanol và dung dịch chứa nước amoni trong môi trường hyđro.

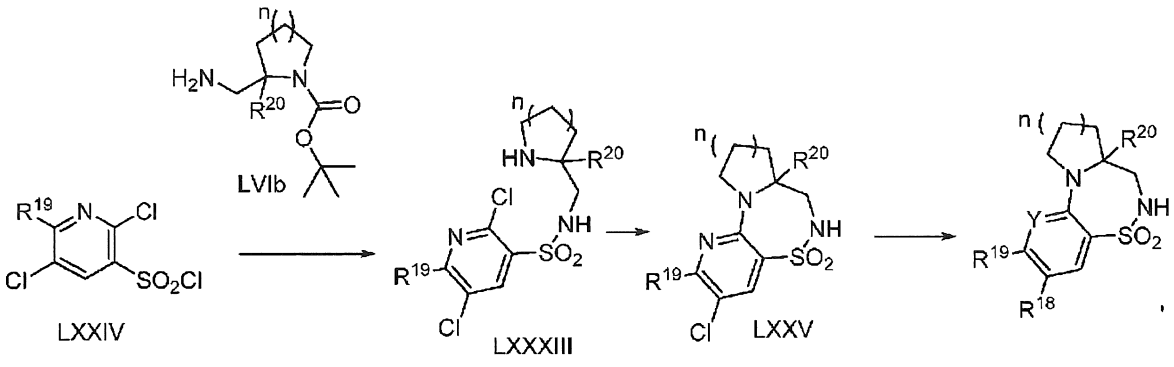
Sơ đồ 12a



Như được minh họa ơ sơ đồ 12a, hợp chất LXX được chuyển hóa thành hợp chất LXXI bằng cách xử lý bằng HBF4 và tert-butyl nitrit trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axetonitril ở nhiệt độ khoảng 0 °C. Hợp chất LXXI, được minh họa trong ngoặc đơn ở trên, không được phân lập và được chuyển hóa thành hợp chất LXXII bằng cách thêm dung dịch phản ứng chứa LXXI vào dung dịch riêng biệt của CuCl trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như axit axetic được bão hòa bằng cách sủi bọt khí bằng khí SO_2. Hợp chất LXXII được chuyển hóa thành hợp chất LXXXIV bằng quy trình hai bước, trong đó hợp chất LXXII được kết hợp với hợp chất LVIa bằng cách sử dụng các

điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit. Sản phẩm này sau đó phải chịu các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ *tert-butyl* cacboxy để tạo hợp chất LXXXIV. Hợp chất LXXXIV được chuyển hóa thành hợp chất LXXIII bằng cách sử dụng các điều kiện tuần hoàn hóa được xúc tác bằng bazơ hoặc điều kiện tuần hoàn được xúc tác bằng bazơ thay thế. Hợp chất LXXIII được chuyển hóa thành hợp chất IIIa', trong đó R^{26} là -CN, bằng phản ứng xyanua hóa có xúc tác paladi. Có thể đạt được phản ứng xyanua hóa này đạt được bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi như $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd2(dba)_3$, sử dụng kẽm xyanua, kẽm làm chất phụ gia và có hoặc không thêm X-Phos, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMF hoặc DMA, ở nhiệt độ khoảng 110 °C đến 140 °C trong khoảng thời gian từ 3–16 giờ. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện phản ứng xyanua hóa có paladi làm chất xúc tác".

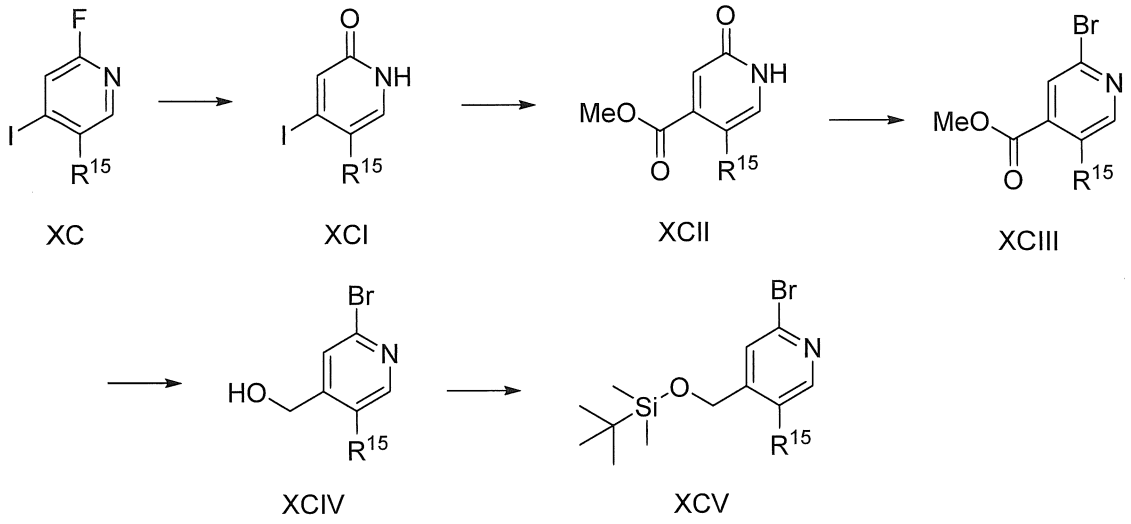
Sơ đồ 12b



trong đó trong sơ đồ này, R^{18} là CN và Y là N

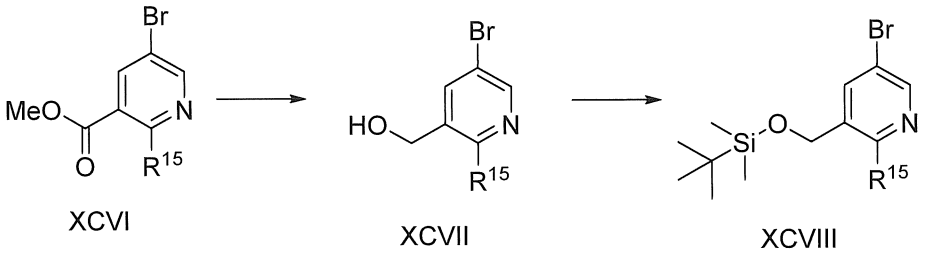
Như được minh họa ở Sơ đồ 12b, hợp chất LXXIV được chuyển hóa thành hợp chất LXXXIII bằng cách sử dụng quy trình hai bước, trong đó hợp chất LXXIV được kết hợp với hợp chất LVIb (được thực hiện như minh họa ở Sơ đồ 11) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tạo thành sulfonamit. Sản phẩm này sau đó phải chịu các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ *tert-butyl* cacboxy để tạo hợp chất LXXXIII. Hợp chất LXXXIII được chuyển hóa thành hợp chất LXXV bằng cách sử dụng các điều kiện tuần hoàn hóa được xúc tác bằng bazơ hoặc điều kiện tuần hoàn được xúc tác bằng bazơ thay thế. Hợp chất LXXV được chuyển hóa thành hợp chất IIIb', trong đó R^{18} là -CN, bằng điều kiện phản ứng xyanua hóa có xúc tác paladi.

Sơ đồ 13



Như được minh họa ở sơ đồ 13, hợp chất XC được chuyển hóa thành hợp chất XCI bằng cách cho nó tiếp xúc các điều kiện thủy phân có tính axit như HCl trong nước trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi các dung môi như nước, đioxan, THF hoặc các hỗn hợp của chúng ở khoảng nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến về nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Hợp chất XCI được chuyển hóa thành hợp chất XCII trong điều kiện cacbonyl hóa, sử dụng chất xúc tác như $Pd(OAc)_2$, chất phụ gia như dccp•$2HBF_4$ với sự hiện diện của bazơ như K_2CO_3 trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như MeOH tại khoảng nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong môi trường khí CO ở phạm vi áp suất từ khoảng 15 psi đến khoảng 50 psi. Hợp chất XCII được chuyển thành hợp chất XCIII bằng cách xử lý nó bằng $POBr_3$ trong môi trường phản ứng được cung cấp bởi dung môi như toluen ở phạm vi nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Hợp chất XCIII được chuyển thành hóa hợp chất XCIV bằng phương pháp khử bằng thuốc thử như natri borohyđrua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. Hợp chất XCIV được chuyển hóa thành hợp chất XCV bằng cách tuân theo các điều kiện nhóm bảo vệ TBS.

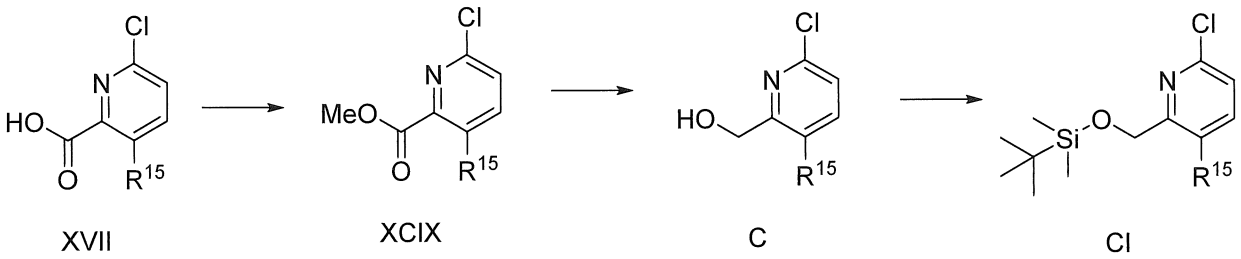
Sơ đồ 14



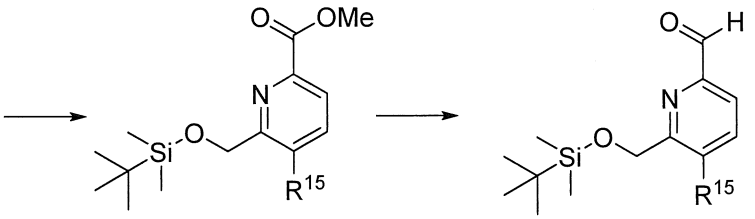
XCVI XCVII XCVIII

Như minh họa ở sơ đồ 14, hợp chất XCVI được chuyển thành hóa hợp chất XCVII bằng phương pháp khử bằng thuốc thử như natri borohyđrua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. Hợp chất XCVII được chuyển hóa thành hợp chất XCVIII bằng cách cho XCVII tiếp xúc với các điều kiện nhóm bảo vệ TBS.

Sơ đồ 15



XVII XCIX C CI

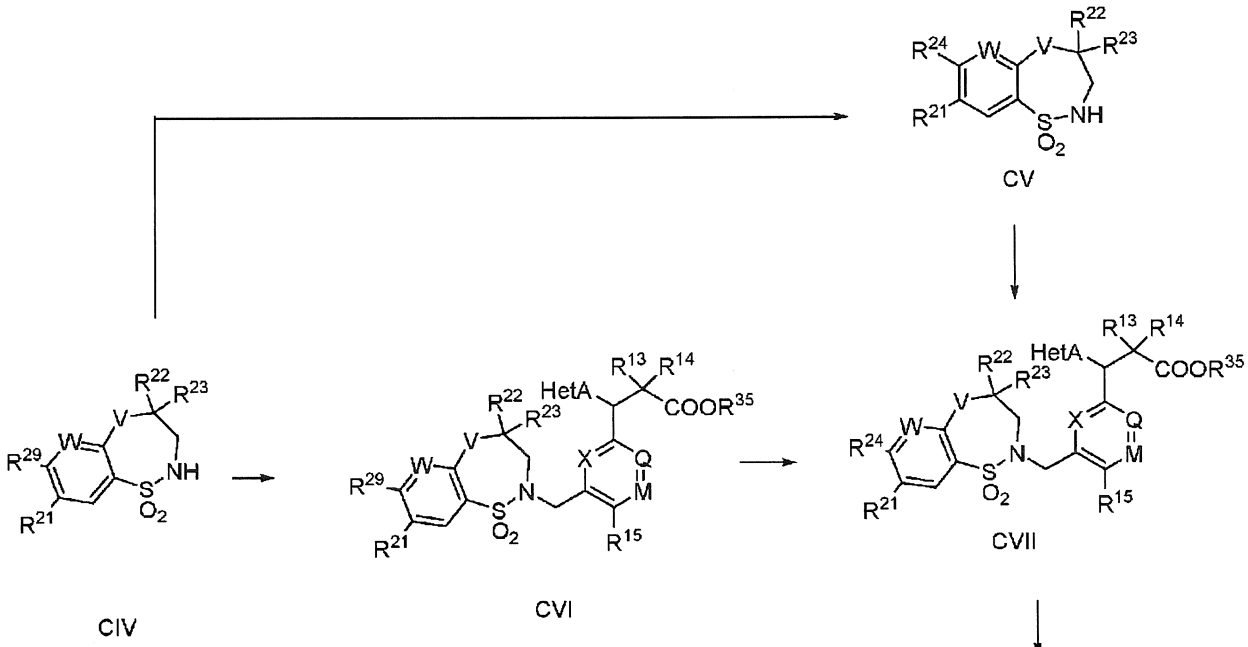


CII CIII

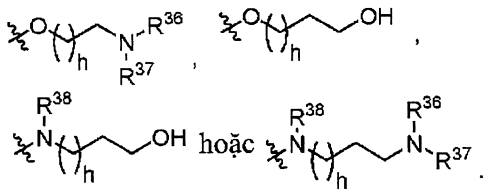
Như minh họa ở sơ đồ 15, hợp chất XVII được chuyển thành hóa hợp chất XCIX bằng thionyl clorua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như metanol ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. XCIX được chuyển thành hóa hợp chất C bằng phương pháp khử bằng thuốc thử như natri borohyđrua trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như THF ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. Hợp chất C được chuyển hóa thành hợp chất CI bằng cách cho CI tiếp xúc với các điều kiện nhóm bảo vệ TBS. Hợp chất CI được chuyển hóa thành hợp chất CII trong điều kiện cacbonyl hóa, sử dụng chất

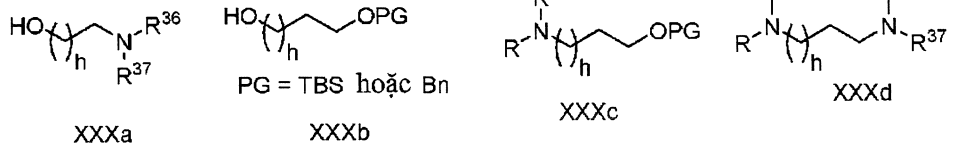
xúc tác như $Pd(dppf)_2Cl_2$, với sự hiện diện của bazơ như TEA trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như MeOH, DMF hoặc hỗn hợp của chúng tại khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến khoảng 100 °C ở môi trường khí CO ở phạm vi áp suất từ khoảng 15 psi đến khoảng 50 psi. Hợp chất CII được chuyển hóa thành CIII bằng DIBAL-H trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như điclometan ở nhiệt độ từ khoảng -78 °C đến khoảng -50 °C.

Sơ đồ 16



trong đó trong sơ đồ này, R^{29} = halo, R^{35} là CH_3, *tert*-butyl hoặc Bn Và R^{24} là

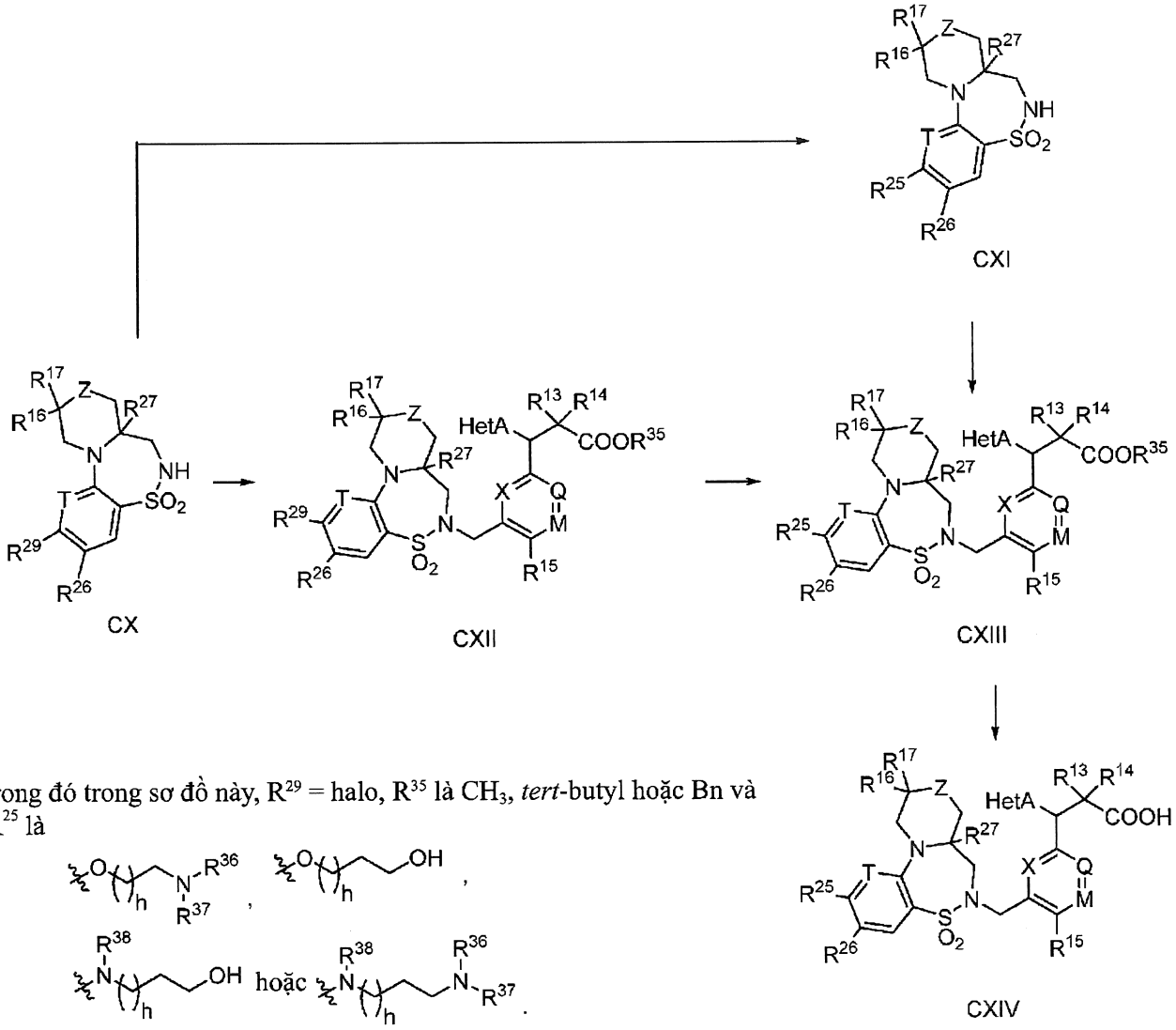




Như được minh họa ở sơ đồ 16, hợp chất CVIII được điều chế từ hợp chất CIV thông qua một số lộ trình khác nhau tùy thuộc vào các điều kiện sử dụng và sự lựa chọn của nhóm thế R^{24}. Ví dụ, hợp chất CIV được chuyển hóa thành hợp chất CV thông qua phản ứng hai bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất XXXa hoặc XXXb được xử lý bằng tBuOK hoặc NaH trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như t-butanol khi sử dụng tBuOK hoặc THF khi sử dụng NaH. Sau đó, sản phẩm từ bước thứ nhất này được thêm vào dung dịch của hợp chất CIV trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMSO ở nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến khoảng 100 °C. Hoặc là, hợp chất CIV được chuyển hóa thành hợp chất CV thông qua phản ứng hai bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất XXXa hoặc XXXb được xử lý bằng tBuOK hoặc NaH trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như t-butanol khi sử dụng tBuOK hoặc THF khi sử dụng NaH. Sản phẩm từ bước thứ nhất này sau đó được thêm vào dung dịch của hợp chất CIV trong môi trường dung môi như toluen trong điều kiện xúc tác paladi sử dụng các thuốc thử như NaH, Pd_2dba_3, raxemic 2- (đi-t-butylphosphino) -1,1'- binaphtyl, ở nhiệt độ khác nhau, từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Ngoài ra, hợp chất CIV được chuyển hóa thành hợp chất CV bằng cách xử lý hợp chất CIV với hợp chất XXXc hoặc XXXd trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMSO ở nhiệt độ dao động trong khoảng nhiệt độ phòng đến khoảng 100 °C. Hợp chất CV được chuyển hóa thành hợp chất CVII bằng cách kết hợp nó với hợp chất II theo điều kiện phản ứng Mitsunobu. Ngoài ra, hợp chất CV được chuyển thành hợp chất CVII bằng cách kết hợp nó với hợp chất V trong phản ứng alkyl hóa. Phản ứng alkyl hóa này được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất CV với bazơ như natri hyđrua, kali tert-butoxit hoặc K_2CO_3, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi các dung môi như THF, DMF, CH_3CN hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất V sau đó được thêm vào hỗn hợp này để tạo thành hợp chất CVII. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện phản ứng alkyl hóa". Hợp chất CIV được chuyển hóa thành hợp chất CVI bằng cách kết hợp nó với II theo điều kiện phản ứng Mitsunobu. Ngoài ra, hợp chất CIV được chuyển hóa thành hợp chất CVI bằng cách kết hợp nó với hợp chất V theo điều kiện phản ứng alkyl hóa. Hợp chất CVI được chuyển hóa thành CVII bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả ở trên để chuyển hóa hợp chất CIV thành hợp chất CV. Hợp chất CVII được chuyển hóa thành hợp chất CVIII trong điều kiện phản ứng thủy phân cơ bản. Hoặc là, quá trình thủy phân cũng được thực hiện trong điều kiện axit bằng cách sử dụng TFA trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DCM ở phạm vi nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của

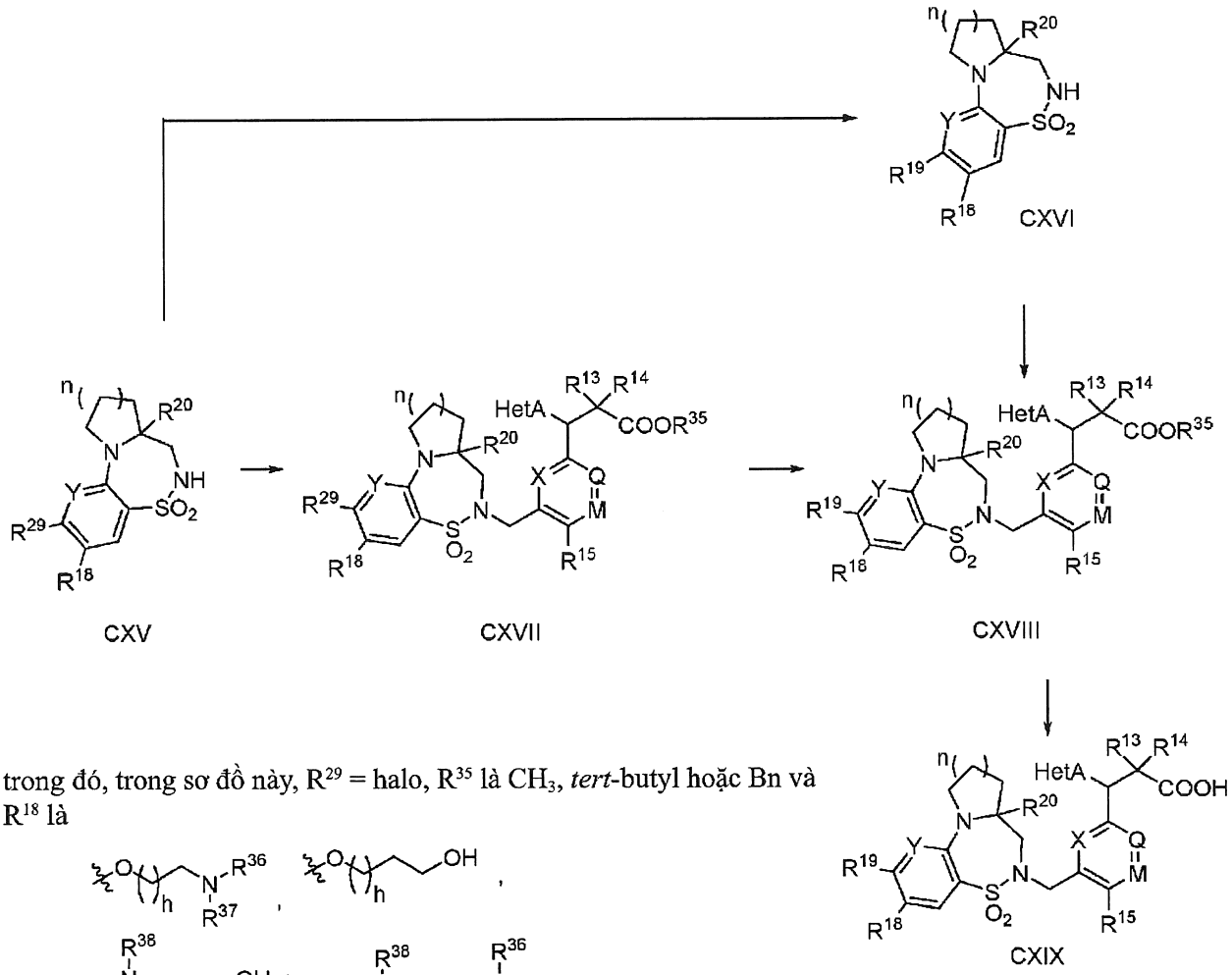
dung môi. Những điều kiện này được gọi là "điều kiện thủy phân có tính axit". Trong trường hợp R^{35} là Bn, các điều kiện hyđro hóa được sử dụng để loại bỏ nhóm benzyl như các điều kiện hyđro hóa chuyển giao sử dụng Pd/C làm chất xúc tác và xyclohexađien trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như etanol ở khoảng nhiệt độ khoảng phòng đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Ngoài ra, nhóm benzyl được loại bỏ bằng cách sử dụng 10 % $Pd(OH)_2/C$ hoặc 10 % Pd/C trong môi trường phản ứng như metanol làm dung môi ở khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến khoảng 50 °C trong môi trường Khí H_2 trong đó phản ứng có thể được tiến hành trong bình phản ứng thông thường hoặc sử dụng thiết bị phản ứng hyđro hóa dòng liên tục. Các điều kiện trên để loại bỏ nhóm benzyl được gọi là "điều kiện loại bỏ benzyl". Khi các hợp chất XXXb và XXXc được sử dụng, nhóm bảo vệ, PG, bị loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện loại bỏ TBS khi PG là TBS hoặc điều kiện nhóm bảo vệ benzyl khi PG là benzyl.

Sơ đồ 17

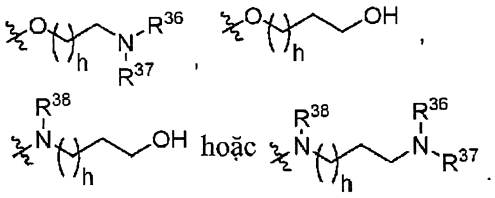


trong đó trong sơ đồ này, R^{29} = halo, R^{35} là CH_3, *tert*-butyl hoặc Bn và R^{25} là

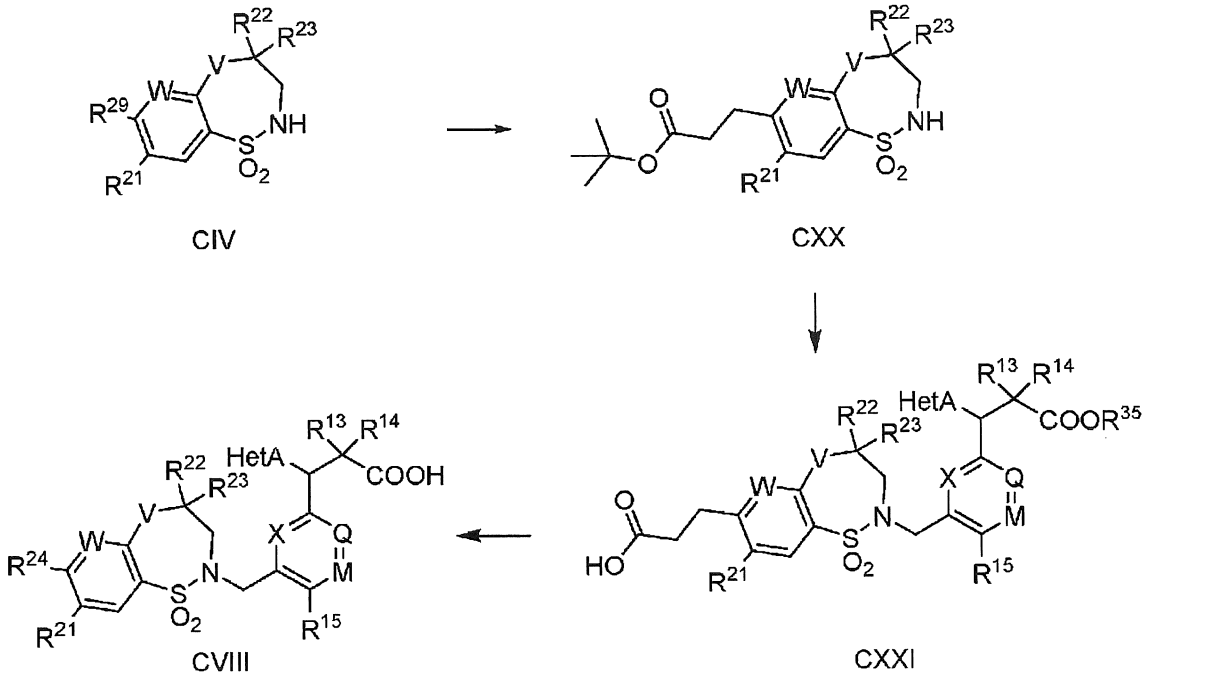
Sơ đồ 18



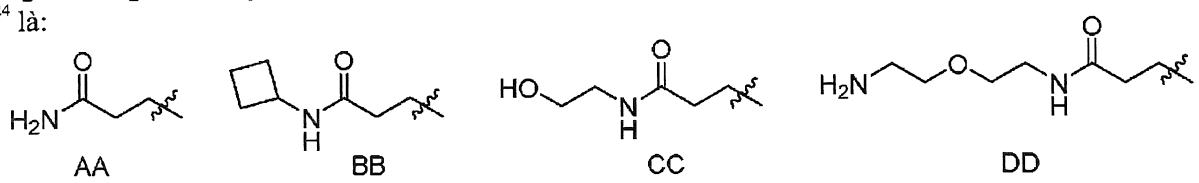
trong đó, trong sơ đồ này, R^{29} = halo, R^{35} là CH_3, *tert*-butyl hoặc Bn và R^{18} là



Sơ đồ 19



trong đó trong sơ đồ này, R^{29} = halo, R^{35} là CH_3 hoặc Bn và R^{24} là:



Như được minh họa ở sơ đồ 19, hợp chất CVIII được điều chế từ hợp chất CIV bằng lộ trình thông qua các chất trung gian chính CXX và CXXI. Hợp chất CIV được chuyển thành hợp chất CXX theo trình tự hai bước Ở bước thứ nhất, sử dụng các điều kiện phản ứng Heck, hợp chất CIV trong đó R^{29} là halo được chuyển thành hợp chất CIV trong đó R^{29} là $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$ (cấu trúc không được minh họa), sử dụng tert-butyl acrylat, chất xúc tác như paladi axetat, các chất phụ gia như trietylamin và 2-(đi-tert-butylphosphino) biphenyl, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMF ở nhiệt độ khoảng 120 °C. Ở bước thứ hai, hợp chất CIV trong đó R^{29} là $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$- được khử thành hợp chất CIV trong đó R^{29} là $(CH_3)_3(C)C(O)CH_2CH_2$ (Hợp chất CXX) dưới môi trường khí hyđro, ở áp suất khoảng 50 psi, sử dụng chất xúc tác như paladi trên cacbon, trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như metanol ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ phòng. Hợp chất CXX được chuyển thành hợp chất CXXI theo trình tự hai bước Ở bước thứ nhất, hợp chất CXX và hợp chất II (được minh họa ở Sơ đồ 1) được kết hợp trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu như được mô tả ở trên trong Sơ đồ 1. Ở bước thứ hai, nhóm bảo vệ tert-butyl

cacboxy bị loại bỏ trong các điều kiện phản ứng được mô tả ở trên trong Sơ đồ 10a. Hợp chất CXXI được chuyển thành hợp chất CVIII bằng trình tự phản ứng hai bước hoặc trình tự phản ứng ba bước tùy thuộc vào nhóm thế R^{24}. Nếu nhóm thế R^{24} chứa amit chính (nhóm thế AA), amit phụ được thay thế xyclobutyl (nhóm thế BB), hoặc nhóm amit etanolamin (nhóm thế CC), thì trình tự phản ứng hai bước được sử dụng. Ở bước thứ nhất của chuỗi phản ứng hai bước, liên kết amit được hình thành với amin thích hợp khi có mặt các chất phụ gia như HATU và DIPEA trong môi trường phản ứng được tạo thành bởi dung môi như DMF ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ phòng. Ở bước thứ hai của chuỗi phản ứng hai bước, nhóm bảo vệ axit R^{35} bị loại bỏ trong điều kiện thủy phân cơ bản (R^{35} = metyl) hoặc trong điều kiện hyđro hóa (R^{35} = Bn) như được mô tả ở Sơ đồ 16. Trong trường hợp nhóm thế R^{24} là nhóm N- (2- (2-aminoetoxy) etyl) propionamit (nhóm thế DD), trình tự phản ứng ba bước được tuân theo. Trình tự phản ứng ba bước này bao gồm trình tự phản ứng hai bước ở trên, tiếp theo là thêm bước thứ ba, trong đó NH2 cuối của nhóm thế DD được loại bỏ. Việc loại bỏ nhóm Boc trong các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyl cacboxy được mô tả ở Sơ đồ 10a.

Sau đây là các ví dụ nhằm minh họa sáng chế và các phương án ưu tiên một cách chi tiết hơn.

Để thu được các hợp chất mô tả trong các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng, các quy trình thử nghiệm và phân tích sau đây cần được tuân thủ, trừ khi có chỉ định khác.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Khi các dung dịch được được đặc trưng như là "làm khô," chúng thường được làm khô bằng các chất làm khô như Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$. Trong trường hợp hỗn hợp, dung dịch, và các chiết xuất được "cô đặc", chúng thường được cô đặc trong một thiết bị bay hơi quay trong điều kiện áp suất giảm.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện sử dụng silica gel Merck 60 F254 2,5 cm x 7,5 cm, 250 μm hoặc 5,0 cm x 10,0 cm, các đĩa silica gel được phủ trước 250 μm.

Sắc ký cột nhanh pha thường được thực hiện trên silica gel (SiO_2) rửa giải bằng 2 M NH_3 trong MeOH/ CH_2Cl_2, trừ khi được quy định khác.

Khối phổ (MS) thu được trên Agilent series 1100 MSD bằng cách sử dụng ion hóa bằng phun điện tử (ESI) ở chế độ dương trừ khi được quy định khác. Khối lượng tính được tương ứng với khối lượng chính xác,

Sắc ký lỏng hiệu năng cao được thực hiện như mô tả cho từng hợp chất. Theo một số trường hợp, bước tinh chế hợp chất được thực hiện bằng HPLC có tính axit đòi hỏi quá trình tinh chế trên hệ thống HPLC pha đảo sử dụng các pha động khác nhau, bắt đầu ban đầu với pha động 5 % ACN trong H_2O (cả hai đều có 0,05 % TFA) được giữ trong 1 phút, sau đó được thay đổi thành građient ACN 5-99 % trong 6 phút, được giữ ở ACN 99 % trong 3 phút, với tốc độ lưu lượng là 80 mL/phút. Các cột kết thúc sau đây đã được sử dụng: Waters Xbridge Prep OBD C_{18} (kích thước lỗ 130 Å, diện tích bề mặt 185 m^2/g, tải trọng cacbon 18 %), Phenomenex Luna C18, (kích thước lỗ 100 Å, diện tích bề mặt 440 m^2/g, tải trọng cacbon 19 %), Phenomenex Synergi-Max C_{18} (kích thước lỗ 100 Å, diện tích bề mặt 475 m^2/g, tải trọng cacbon 11-19 %), SunFire Prep C_{18} OBD (kích thước lỗ 100 Å, diện tích bề mặt 340 m^2/g, tải trọng cacbon 16 %), và Phenomenex Gemini (kích thước lỗ 110 Å, diện tích bề mặt 375 m^2/g, tải trọng cacbon 14 %).

SFC được thực hiện như mô tả cho các hợp chất riêng lẻ bằng cách sử dụng các cột pha tĩnh sau Chiralpak AD-H, Chiralpak IG, Chiralpak IC, Chiralpak AS-H, Chiralcel OJ-H, Chiralcel OZ-H, Phenomenex cellulose-2, Whelk O1 (S, S). Các pha động được sử dụng được mô tả trong các bản ghi thí nghiệm riêng lẻ và thường bao gồm các lượng CO_2 và dung môi cồn khác nhau như metanol, etanol, isopropanol, $EtOH/H_2O$ chứa 0,1 % NH_3.

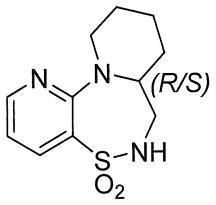
Phổ công hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên phổ kế Bruker model DRX. Dạng dữ liệu ^1H NMR dưới đây là: độ dời hóa học được tính theo ppm trường thấp theo tham chiếu tetrametylsilan hoặc proti còn lại trong dung môi (đa bội, hằng số ghép cặp *J* trong Hz, tích hợp).

Tên hóa học được tạo bằng cách sử dụng ChemDraw (CambridgeSoft, Cambridge, MA) hoặc ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada).

Để mô tả thêm súc tích, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây không dùng với thuật ngữ "khoảng". Nên hiểu là cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi số lượng trình bày tại đây đều có ý chỉ giá trị được cho thực tế, và cũng chỉ con số xấp xỉ giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong ngành, bao gồm các con số tương đương và xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho.

Khi một sản lượng được cho dưới dạng phần trăm, sản lượng này chỉ khối lượng tối đa của một đơn vị cấu trúc có thể thu được trong các điều kiện hệ số tỷ lượng. Các nồng độ thuốc thử được cho dưới dạng phần trăm chỉ các tỷ lệ khối lượng, trừ khi được quy định khác.

Chất trung gian 1: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.

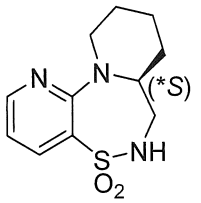


Bước A: tert-Butyl 2-((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. K_2CO_3 (22,6 g, 163 mmol) được thêm vào hỗn hợp tert-butyl 2- (aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (50,08 g, 233,7 mmol), trong THF (525 mL) và H_2O (105 mL). Sau đó 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua (33,0 g, 156 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô theo điều kiện áp suất giảm và cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này dẫn đến một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 1: 0 đến 1: 1, rửa giải gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (60 g, 99 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389,1; m/z tìm được, 290,1[M – BOC + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,38 (dt, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,93 (dt, J = 12,3, 5,1 Hz, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,62 – 1,52 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (tdd, J = 10,1, 4,8, 2,5 Hz, 2H).

Bước B: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Dung dịch 20 % TFA trong DCM (165 mL, 2,15 mol) được thêm vào tert-butyl 2 -((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo) metyl) piperiđin-1-cacboxylat (55,0 g, 141 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng, cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và được hòa tan lại trong toluen (645 mL). TEA (119,1 mL, 857,2 mmol) được thêm

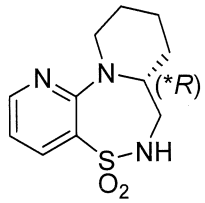
vào và hỗn hợp thu được được đun nóng hồi lưu trong 15 giờlàm nguội đến nhiệt độ phòng, và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 1: 0 đến 0: 1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (31 g, 82 %) (Độ tinh khiết 95 %)). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 2H), 3,49 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 3H).

Chất trung gian 2: (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



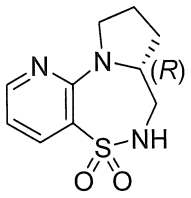
Hỗn hợp raxemic của đồng phân đối quang 7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo [2,1-*d*:2', 3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 1, 31 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (14,6 g) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,24 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 13,4, 11,9, 6,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 3H), 1,72 – 1,56 (m, 3H).

Chất trung gian 3: (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 2 (15,2 g) được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, *J* = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,31 (dq, *J* = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,23 (dt, *J* = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,50 (ddd, *J* = 13,5, 12,0, 6,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,31 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 3H), 1,69 – 1,55 (m, 3H).

Chất trung gian 4: (R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.

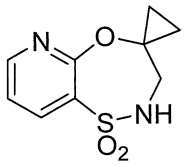


Bước A: tert-Butyl ((R)-) 2-((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl)pyroliđin-1-cacboxylat. Nước (17 mL) được thêm vào dung dịch tert-butyl (R) -2- (aminometyl) pyrrolidine-1-cacboxylat (7,50 g, 37,4 mmol) trong THF. K_2CO_3 (3,67 g, 26,6 mmol) và 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua (5,25 g, 24,8 mmol) được thêm tuần tự vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0 đến 20 % EtOAc/DCM, dung môi rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (8,9 g, 95 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,39 – 8,26 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,51 (m, 1H), 3,12 (t, *J* = 14,1 Hz, 3H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 1,94 – 1,63 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Bước B: (R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepintiađiazepin 5,5-đioxit. TFA trong DCM (1: 4 v / v, 80 mL) được thêm vào tert-butyl (R) -2 - (((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo) metyl) pyroliđin-1-cacboxylat (8,50 g,

22,6 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ và dung dịch được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. THF (80 mL) và TEA (20 mL, 143,8 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung dịch được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat được thêm vào phần cặn. Dung dịch thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0 đến 30 % EtOAc/DCM, dung môi rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,7 g, 86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,1; m/z tìm được, 240,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 13,2, 11,9 Hz, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 1H).

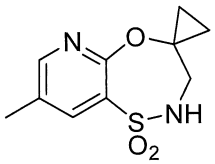
Chất trung gian 5: 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 2-clo-N-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. Thêm từng giọt dung dịch 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (13,0 g, 61,3 mmol) trong THF (30 mL) vào hỗn hợp 1 - (aminometyl) xyclopropanol (5,0 g, 57 mmol), K_2CO_3 (15,0 g, 109 mmol), THF (20 mL) và H_2O (10 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ với sự gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (150 mL) và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (10 g) là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}ClN_2O_3S$, 262,0; m/z tìm được, 262,8 $[M+H]^+$.

Bước B: 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. t-BuOK (10 g, 89 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 2-clo-N - ((1-hyđroxyxyclopropyl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit (10 g) trong DMSO (50 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 80 °C trong 4 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng với H_2O (100 mL), và điều chỉnh pH đến pH ~ 6 bằng 1 N HCl chứa nước. Lớp nước được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 1:4, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,3 g, 47 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_2O_3S$, 226,0; m/z tìm được, 227,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (m, 2H), 0,77 - 0,70 (m, 2H).

Chất trung gian 6: 8'- metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.

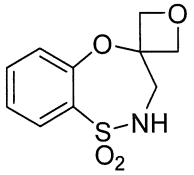


Bước A: 2-clo-N-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit. 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (89,0 g, 394 mmol) trong THF (300 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 1 - (aminometyl) xyclopropanol (68,5 g, 413 mmol) và K_2CO_3 (136 g, 984 mmol) trong THF (1,3 mL) và H_2O (400 mL) trong khi giữ nhiệt độ bên trong khoảng 0 ~ 5 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (500 mL) và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 1), 300 mL x 2). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (800 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung dịch rửa giải: ete dầu hỏa / etyl axetat / etanol, 9: 3: 1 đến 3: 1: 0, rửa giải građien, tiếp theo là nghiền

trong MTBE (120 mL) để thu được hợp chất tiêu đề (42 g, 39 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, 276,1; m/z tìm được, 276,8 $[M+H]^+$.

Bước B: 8'- metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. Dung dịch chứa nước của K_2CO_3 (3 M, 152 mL) được thêm vào hỗn hợp 2-clo-N - ((1-hyđroxyxyclopropyl) metyl) -5-metylpyridin-3-sulfonamit (42,0 g, 152 mmol) trong DMSO (800 mL) và dung dịch được khuấy ở 95 °C trong 40 giờ trong N_2. Thu được dung dịch huyền phù màu nâu đen. Hỗn hợp được pha loãng với H_2O (1,5 L) và HCl 4 N trong MeOH được thêm vào dung dịch cho đến khi pH là ~ 7. Lớp nước được chiết tách bằng EtOAc (1 L và sau đó 500 mL x 6). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (1 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung dịch rửa giải: ete dầu hỏa / etyl axetat, 1: 1 đến 1: 4, rửa giải građien)) và trộn trong MTBE (100 mL) và trong 0,5 giờ để thu được hợp chất tiêu đề (21,5 g, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}N_2O_3S$, 240,1; m/z tìm được, 241,3. $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 8,13 (br s, 1H) 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 3,49 (s, 2H) 2,34 (s, 3H) 0,86 - 0,93 (m, 2H) 0,69 - 0,79 (m, 2H).

Chất trung gian 7: 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit.

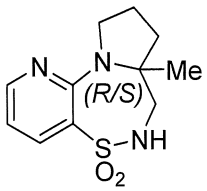


Bước A: 2-flo-N-((3-hyđroxyoxetan-3-yl)metyl)benzenesulfonamit. Hỗn hợp 3-(aminometyl) oxetan-3-ol (30,0 g, 291 mmol),2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (38,0 g, 195 mmol), K_2CO_3 (23,0 g, 217 mmol), THF (240 mL) và H_2O (60 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O (50 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL) được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (40 g) là dầu màu

vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}FNO_4S$, 261,1; m/z tìm được, 262,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]1,1-đioxit. Hỗn hợp 2-flo-N - ((3-hyđroxyoxetan-3-yl) metyl) benzensulfonamit (40 g), *t*-BuOK (47,0 g, 419 mmol), và DMSO (150 mL) được rửa bằng N_2 trong 5 phút và được khuấy ở 95 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, axit hóa đến pH ~ 2 bằng dung dịch HCl chứa nước 5 N, và đổ vào H_2O (50 mL). Huyền phù thu được được lọc và rửa bằng H_2O (30 mL) và ete dầu hỏa (20 mL). Chất rắn được nghiền bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (4: 1, 50 mL) và lọc, làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (23,6 g, 62 %) là chất rắn màu vàng. Để thu được phần thứ hai của hợp chất tiêu đề, sản phẩm lọc được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo phần thứ hai của hợp chất tiêu đề, được tinh chế bằng HPLC điều chế với cột Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 10 % đến 40 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %) để tạo sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (20 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm khô lạnh để tạo hợp chất nêu trong tiêu đề (6,35 g,) có dạng chất rắn màu vàng. Tổng hợp chất thu được từ thí nghiệm này là 30,0 g. LC-MS (ESI): R_T = 3,27 min, khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}FNO_4S$ 241,0, m/z được tìm được 242,0 $[M+H]+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

Chất trung gian 8: 7a-Metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: *tert*-butyl 2xyano-2-metylpyroliđin-1-carboxylat. n-BuLi (20 mL, 2,5 M trong *n*-hexan, 50 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm điisopropylamin

(8,6 mL, 61 mmol) và THF khan (120 mL) ở -78 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78 °C trong 30 phút và được thêm từng giọt vào dung dịch tert-butyl 2-xyanopyroliđin-1-cacboxylat (8,0 g, 41 mmol) trong THF (150 mL) ở -78 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78 °C trong 2 giờ và sau đó được xử lý với MeI (5,0 mL, 80 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0 °C phòng trong 2 giờ trước khi được dập tắt bằng nước (100 mL). Lớp nước được tách chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 50:1 đến 5:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (5 g, 58 %) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,59 (br s, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 3H), 1,70 (br s, 3H), 1,52 (br s, 9H).

Bước B: *Tert-butyl*-butyl 2-((aminometyl))-metylpyroliđin-1-carboxylat. Raney Ni (1 g) được thêm vào hỗn hợp tert-butyl 2-xyano-2-metylpyroliđin-1-cacboxylat (1,0 g, 4,8 mmol), metanol (20 mL) và 25 % NH3 chứa nước (5 mL) trong Ar Hỗn hợp thu được được khuấy trong H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Huyền phù được lọc qua đất điatomit như Celite® và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (750 mg, 74 %) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 3,23 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,47 (d, J = 13,9 Hz, 12H).

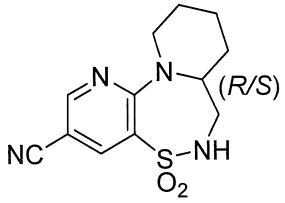
Bước C: tert-Butyl 2-((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl -2- metylpyroliđin-1-cacboxylat. 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua (3,5 g, 16 mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp tert-butyl 2- (aminometyl) -2-metylpyroliđin-1-cacboxylat (3,6 g, 17 mmol), K_2CO_3 (2,74 g, 20,0 mmol) trong THF (60 mL) và H_2O (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi được pha loãng bằng H_2O (25 mL) và tách chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (50 mL x 2). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 1:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,5 g, 85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389,1; m/z tìm được, 412,0 $[M+Na]^+$.

Bước D: 2-clo-N - ((2-metylpyroliđin-2-yl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit. TEA (6,5 mL, 85 mmol) được thêm vào dung dịch tert-butyl 2 - ((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo) metyl) -2-metylpyrrolidin-1-cacboxylat (5,5 g, 14 mmol) in điclometan (20 mL). Dung dịch

thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (4 g), có dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}ClN_3O_2S$, 289,1; m/z tìm được, 289,9 $[M+H]^+$.

Bước E: 7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (9,1 mL, 55 mmol) được thêm vào dung dịch 2-clo-N - ((2-metylpyroliđin-2-yl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit (4,0 g, 14 mmol) và DMSO (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 160 °C trong 6 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (200 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng H_2O (100 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 15 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3 0,05 %) để tạo hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (50 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (2,9 g, 82 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 4H), 0,78 (s, 3H).

Chất trung gian 9: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -3-cacbonitril-5,5-đioxit.



Bước A: 5-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (29,0 mL, 189 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 5-bromo-2-clopyriđin-3-amin (25,0 g, 121 mmol) trong axetonitril (200 mL) và nhiệt độ của dung dịch được giữ trong khoảng 0 °C đến 5 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút trước khi thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit

(22,0 mL, 185 mmol) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ nữa để thu được dung dịch một. Trong khi dung dịch thứ nhất đang khuấy, dung dịch thứ hai riêng biệt được chuẩn bị trong đó hỗn hợp đồng (I) clorua (18,0 g, 182 mmol) và axit axetic (200 mL) được làm nguội đến 0 °C, và khí SO_2 sủi bọt qua dung dịch (> 1,3 M) trong 1 giờ. Dung dịch một sau đó được thêm từng giọt vào dung dịch hai ở 0 °C trong khí N_2. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc và được rửa bằng etyl axetat (30 mL x 2). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa) để tạo hợp chất tiêu đề (24,5 g, 71 %) dưới dạng chất lỏng màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Bước B: tert-Butyl 2-(((5-bromo-2-cloropyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-carboxylat. tert-Butyl 2- (aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (18,1 g, 84,5 mmol) được thêm vào huyền phù K_2CO_3 (34,9 g, 253 mmol) trong THF (150 mL) và H_2O (30 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 5-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (24,5 g, 84,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 2,5 giờ, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan bằng nước (50 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, 1:0 đến 7:3, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (31 g, 74 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$, 467,0; m/z tìm được, 490,1 $[M+H-Na]^+$.

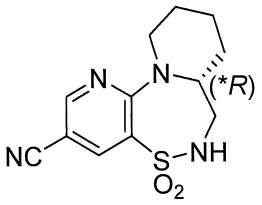
Bước C: 5-bromo-2-clo-N-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3sulfonamit. TEA (69,0 mL, 995 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch tert-butyl 2 - ((5-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonamiđo) metyl) piperiđin-1-cacboxylat (31 g, 66 mmol) in điclometan (120 mL) 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau đó dung dịch được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (35 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$, 367,0; m/z tìm được, 367,8 $[M+H]^+$.

Bước D: 3-Bromo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (120 mL, 881 mol) được thêm vào hỗn hợp 5-bromo-

2-clo-N- (piperiđin-2-ylmetyl) pyriđin-3-sulfonamit (35 g) trong toluen (120 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 130 °C trong 2 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 3:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (19 g, 96 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$, 331,0; m/z tìm được, 331,7 $[M+H]^+$.

Bước E: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -3-cacbonitril-5,5-đioxit. Zn (CN) 2 (16,7 g, 142 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3-bromo-7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo [2,1-d: 2 ', 3 '-f] [1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (23,0 g, 69,2 mmol), Zn (906 mg, 13,9 mmol) và DMF (100 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (5,07 g, 6,93 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí với Ar trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 140 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (10 mL x 2). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; m/z tìm được, 278,9 $[M+H]^+$.

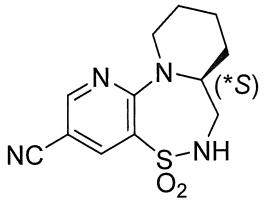
Chất trung gian 10: (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -3-cacbonitril-5,5-đioxit.



Hỗn hợp raxemic của đồng phân đối quang 7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo [2,1-*d*:2', 3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril - 5,5-đioxit (Chất trung gian 9, 30,0 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Phenomenex cellulose-2, 10 µm, 250 x 50 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH/H_2O có NH_3 0,1 %) để cung cấp 2 đồng phân đối quang. Đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất (12,9 g) đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; m/z tìm được, 279,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

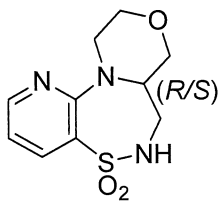
DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 - 8,00 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 3,54 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 13,6, Hz, 1H), 1,79 - 1,49 (m, 6H).

Chất trung gian 11: (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -3-cacbonitril-5,5-đioxit.



Đồng phân đối quang rửa giải thứ hai từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 10 được chỉ định (*S) (13,1 g, 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08; m/z tìm được, 279,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 3,54 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 1,79 - 1,49 (m, 6H).

Chất trung gian 12: 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.

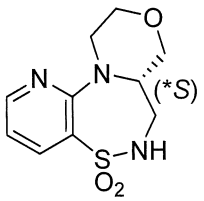


Bước A: tert-Butyl 4-(((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl -1,3- oxazinan-3-cacboxylat. 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua (8,9 g, 42 mmol) được thêm vào hỗn hợp *tert*-butyl 2- (aminometyl) -1,3-oxazinan-3-cacboxylat (10 g, 46 mmol) và kali cacbonat (6,8 g, 49 mmol) trong THF (150 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp được tách riêng và lớp chứa nước được chiết xuất bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số

phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Khi đứng, thu được chất rắn từ sản phẩm lọc. Ete etyl được thêm vào và khuấy hỗn hợp bùn ở nhiệt độ phòng, chất rắn được lọc để thu được hợp chất tiêu đề (16,5 g, 100 %) dưới dạng chất rắn. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{22}ClN_3O_5S$, 391,1; m/z tìm được, 292,0 $[M–CO_2{}^tBu]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,55 (m, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,85 – 5,32 (m, 1H), 4,28 – 4,04 (m, 1H), 3,92 – 3,67 (m, 3H), 3,60 – 3,55 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,23 – 2,97 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Bước B: 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Axit trifloaxetic trong DCM (165 mL) được thêm vào *tert*-butyl 4 - (((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo) metyl)- 1,3-oxazinan-3-cacboxylat (23 g, 58,7 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 2,5 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong toluen (270 mL). TEA (50,0 mL, 357 mmol) được thêm hỗn hợp được khuấy trong ở 130 °C trong 15 giờ. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 đến 100 % etyl axetat/hexan rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (18,0 g) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z tìm được, 256,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38 (ddt, J = 12,0, 4,7, 2,7 Hz, 2H), 4,20 - 3,98 (m, 1H), 3,89 - 3,65 (m, 4H), 3,58 - 3,38 (m, 2H).

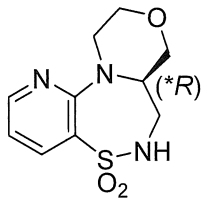
Chất trung gian 13: (*S)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Hỗn hợp đồng phân đối quang 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro[1,4] oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 12, 18 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (8,25 g) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z tìm được,

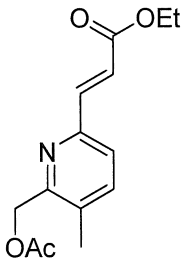
256,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 5,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,05 (dt, *J* = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 2H).

Chất trung gian 14: (*R)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (8,25 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 13 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z tìm được, 256,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 4,05 (dt, *J* = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 2H).

Chất trung gian 15: Etyl (E) -3- (6- (axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl) acrylat.



Bước A: Metyl 6-clo-3-metylpicolinat. $SOCl_2$ (90,1 g, 757,6 mmol) được thêm vào dung dịchaxit 6-clo-3-metylpicolinic (65,0 g, 379 mmol) trong MeOH (300 mL) ở 0 °C. Dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút ở 0 °C, 0,5 giờ ở 20-30 °C và 6 giờ ở 50 °C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng bằng EtOAc (300 mL). Phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3 (100 mL x 3), nước

muối (300 mL), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (133,0 g, 94 %) là dầu màu vàng ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

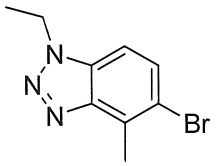
Bước B: (6-clo-3-metylpyriđin-2-yl)metanol. $NaBH_4$ (79,5 g, 2,1 mol) theo từng phần được thêm vào huyền phù của metyl 6-clo-3-metylpicolinat (65,0 g, 350 mmol) trong THF (300 mL) ở 0 °C trong N_2. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70 °C và được khuấy trong 20 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến 20-30 °C và MeOH (60,0 mL) được thêm vào từng giọt trong 15 phút và quan sát thấy hiện tượng sủi bọt. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 3 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa (500 mL) và khuấy trong 1,5 giờ. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết vớiEtOAc (250 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (104,0 g, 94 %) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

Bước C: (6-clo-3-metylpyriđin-2-yl)metyl axetat. Axetyl clorua (213,8 g, 2,09 mol) được thêm vào dung dịch của 6-clo-3-metylpyriđin-2-yl) metanol (110,0 g, 697,9 mmol) và TEA (353 g, 3,49 mol) trong THF (1,0 L) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ và dần dần được làm ấm đến 40 °C trong khoảng thời gian 24 giờ. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tách chiết với EtOAc. Phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (250 mL x 3), nước muối (300 mL x3), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 100:1 đến 50:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (95,0 g, 68 %) có dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Bước D: Etyl (E) -3- (6- (axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl) acrylat. DMF (500 mL) được thêm vào huyền phù của 6-clo-3-metylpyriđin-2-yl) metyl axetat (56,0 g, 280 mmol), etyl acrylat (112 g, 1,12 mol), TEA (56,77 g, 561,0 mmol), TBAB (78,40 g, 243,2 mmol), DPPF (22,40 g, 40,41 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (9,07 g, 40,4 mmol). Hỗn hợp được sục N_2 trong 10 phút, gia nhiệt đến 120 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong môi trường N_2 trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc

(100 mL) và phần hữu cơ được rửa tuần tự bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 10 % (500 mL) và nước muối (500 mL). Phần hữu cơ thu được được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 60:1 đến 15:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (47 g, 63 %) có dạng dầu màu xanh lá. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{17}NO_4$, 263,1; m/z tìm được, 263,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,29 – 4,24 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 8 Hz, 3 H).

Chất trung gian 16: 5-bromo-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.



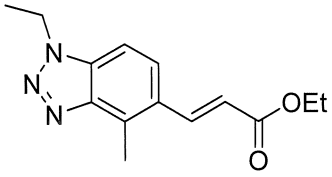
Bước A: N-Etyl-3-metyl-2-nitroanilin. Etylamin (210 mL, 3,22 mol) được thêm vào hỗn hợp của 1-fluo-3-metyl-2-nitrobenzen (50,0 g, 322 mmol) trong etanol (500 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 48 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn dầu màu đỏ (57,0 g, 98 %) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,46 (br s, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,28 - 1,36 (m, 3H).

Bước B: 4-bromo-*N*-ethyl-3-metyl-2-nitroanilin. Hai lô của chuỗi phản ứng này được thực hiện song song. NBS (23,4 g, 131 mmol) được thêm vào một phần vào hỗn hợp N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (25,0 g, 138 mmol) trong AcOH (125 mL) ở 15 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng từ hai lô song song được kết hợp. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. DMC (500 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa bằng H_2O (300 mL x 2), dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (300 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (70,0 g, 97 %) là chất rắn màu đỏ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần thanh lọc thêm.

Bước C: 4-bromo-N^1-metylbenzen-3-1,2-nitroanilin. Trong một phần, Fe (32,3 g, 578 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4-bromo-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (50,0 g, 192 mmol) và NH_4Cl (62,1 g, 1,16 mol) trong hỗn hợp gồm etanol (400 mL) và H_2O (100 mL) ở 50 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (200 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng DMC (200 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL) được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (42,0 g, 94 %) là chất rắn màu đỏ, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (br s, 3H), 1,31 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

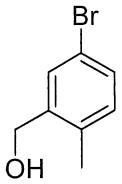
Bước D: 5-bromo-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Để hỗn hợp 4-bromo-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-điamin (42,0 g, 183 mmol) trong AcOH (200 mL) ở 10 °C được thêm vào một phần dung dịch $NaNO_2$ (13,9 g, 201 mmol) trong nước (10,9 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và thêm vào H_2O (200 mL). Hỗn hợp này được tách chiết với DMC (200 mL x 3). Sự tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (100 mL 2), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, = 10:1 đến 5:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (25,0 g, sản lượng 40 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}BrN_3$, 239,0; m/z tìm được, 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,55 - 1,67 (m, 3H).

Chất trung gian 17: Etyl (E)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat.



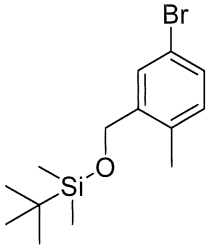
Hỗn hợp gồm 5-bromo-1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol (Chất trung gian 16, 13,0 g, 54,1 mmol), etyl prop-2-enoat (6,51 g, 64,9 mmol, 7,08 mL), $Pd(PPh_3)_4$(5,0 g, 4,33 mmol), TEA (10,9 g, 108 mmol, 15,0 mL) trong DMF (65 mL) sục bằng N2 và sau đó được gia nhiệt đến 130 °C trong 12 giờ trong N_2. Phần cặn được đổ vào nước (200 mL) và được khuấy trong 10 phút. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Sự tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 3:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (13,0 g, 92 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259,1; m/z tìm được, 260,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 2H), 4,31 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (br s, 3H), 1,64 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 18: (5-bromo-2-metylphenyl)metanol.



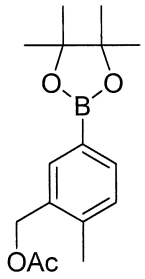
Hai lô của phản ứng được thực hiện song song. $LiAlH_4$ (4,74 g, 124 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 5-bromo-2-metylbenzoat (26,0 g, 113 mmol) trong THF (260 mL) ở 0 °C trong thời gian 10 phút trong N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 15 °C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách thêm liên tiếp các chất sau: nước (4,75 mL), dung dịch NaOH 15 % (4,75 mL), và nước (14,2 mL). Pha chứa nước được tách chiết bằng DMC (300 mL) và phần dung môi hữu cơ này làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và được lọc. Dung dịch lọc từ hai lô đã được kết hợp và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (42,0 g, 92 %), có dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Chất trung gian 19: ((5-bromo-2-metylbenzyl)oxy)(tert-butyl)đimetylsilan.



TBSCl (89,96 g, 596,8 mmol) được thêm vào dung dịch 5-bromo-2-metylphenyl) metanol (80,0 g, 398 mmol) và imiđazol (54,2 g, 796 mmol) trong DMF (1,5 L) và hỗn hợp phản ứng là được khuấy ở 25 °C trong 16 giờ trong N_2. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O (2 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (1 L x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (2 L), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, = 100:0 đến 12:88) để tạo hợp chất tiêu đề (106 g, 83 %) dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,84 (s, 9H).

Chất trung gian 20: 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl axetat,

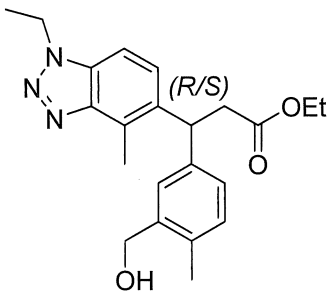


Bước A: 5-bromo-2-metylbenzyl axetate. Thêm từng giọt dung dịch axetyl clorua (10,6 mL, 149 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0 °C trong khoảng thời gian 30 phút vào hỗn hợp của (5-bromo-2-metylphenyl) metanol (25,0 g, 124 mmol) và Et_3N (25,1 g, 248 mmol) trong DCM (200 mL). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15 °C trong 3 giờ. Nước (200 mL) được thêm vào phản ứng và lớp chứa nước được tách chiết bằng DMC (200 mL x 2). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 15:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (26,0 g, 86 %) có dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Bước B: 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl axetat, B_2Pin_2 (32,6 g, 128 mmol), AcOK (15,7 g, 160 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (7,83 g, 10,7 mmol) được thêm liên tiếp vào dung dịch 5-bromo-2-metylbenzyl axetat (26,0 g, 106 mmol) trong 1,4-đioxan (150 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 15:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,0 g, 16 %) có dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Chất trung gian 21: Etyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat.

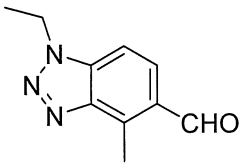


Bước A: Etyl 3-(3- (axetoxymetyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. Năm lô của chuỗi phản ứng này được thực hiện song song. [Rh(COD) Cl] 2 (1,33 g, 2,7 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm etyl (E) -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) acrylat (Chất trung gian 17, 7,0 g, 27 mmol), 2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl axetat (Chất trung gian 20, 15,6 g, 54,0 mmol) và KOH (1,51 g, 27 mmol) trong 1,4-đioxan (80 mL) và H_2O (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110 °C trong 12 giờ trong môi trường N_2. Năm lô hỗn hợp phản ứng được kết hợp, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat 2:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (30,0 g, 52 %) có dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,04 - 7,16

(m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 2H), 2,94 - 3,15 (m, 2H), 2,83 (br s, 3H), 2,22 - 2,31 (m, 3H), 2,03 - 2,09 (m, 3H), 1,58 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

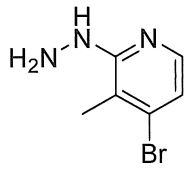
Bước B: Etyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3- (axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat (1,39 g, 3,00 mmol) và kali cacbonat (870,4 mg, 6,298 mmol) trong etanol (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc đến khi khô và trong điều kiện áp suất giảm và sau đó được hòa tan trong nước và DCM. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,14 g, 96 %) là là bọt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; m/z tìm được, 382,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 22: 1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-cacbaldehyt.



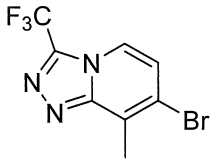
Ozon được sủi bọt vào dung dịch etyl(E)-3- (1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (Chất trung gian 17, 13,0 g, 50,1 mmol) trong DCM (130 mL) ở -78 °C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 15 °C và ôzôn được lọc khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí oxy qua dung dịch. Me_2S (30 mL) được thêm và hỗn hợp được khuấy trong ở 15 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,6 g, 58 %) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3O$, 189,1; m/z tìm được, 190,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,77 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,66 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Chất trung gian 23: 4-bromo-2--hyđrazinyl-3-metylpyriđin.



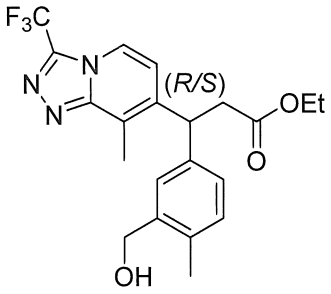
Hỗn hợp hyđrazin hydrat (87,4 g, 1,75 mol) và 4-bromo-2-flo-3-metylpyriđin (32,50 g, 171,0 mmol) được khuấy ở 25 °C trong 6 ngày. Sau đó, dung dịch NaOH chứa nước (70 mL, 3 M) và nước (70 mL) được thêm vào hỗn hợp và huyền phù được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (28,9 g, 84 %), có dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,20 (s, 3 H).

Chất trung gian 24: 7-Bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin.



TFAA (151,5 mL, 1,1 mol) được thêm từ từ vào 4-bromo-2-hyđrazinyl-3-metylpyriđin (Chất trung gian 23, 10,0 g, 49,5 mmol) và hỗn hợp được đun nóng hồi lưu trong 24 giờ trong môi trường có khí N_2. Cặn được hòa tan trong EtOAc (100 mL). Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (50 mL x 2), nước muối (80 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (13,0 g, 93,8 %) là dầu màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần thanh lọc thêm. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 79,5 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 2,79 (s, 3 H).

Chất trung gian 25: Etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



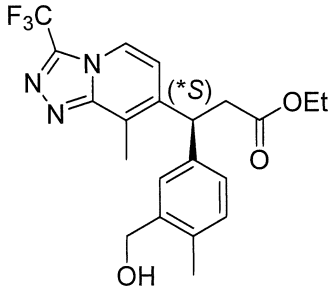
Bước A: Etyl (*E*)-3-(8-metyl-8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat. Huyền phù của 7-bromo-8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 24, 10,0 g, 35,7 mmol), etyl acrylat (10,7 g, 107,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 g, 2,9 mmol) và TEA (10,8 g, 107,1 mmol) trong DMF (100 mL) được tạo với N_2 trong 10 phút và sau đó hỗn hợp được đun nóng đến 110 °C và khuấy dưới không khí N2 trong 58 giờ. Nước (100 mL) được thêm và hỗn hợp được khuấy trong ở 15 °C trong 10 phút. Pha chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (80 mL x 2). Sự tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa rửa bằng nước (50 mL x 4), dung dịch nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, = 6:1) để tạo hợp chất tiêu đề (10,7 g, 84 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 2 H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Bước B: Etyl 3-(3-(axetoxy)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Tám lô của phản ứng được thực hiện song song. Hỗn hợp gồm etyl (E) -3- (8-metyl-3- (triflometyl) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin-7-yl) acrylat (2,0 g, 6,7 mmol), 2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl axetat (Chất trung gian 20, 2,91 g, 10,0 mmol), [Rh (COD) Cl] 2 (329,5 mg, 0,668 mmol) và Na_2CO_3 (708,4 mg, 6,7 mmol) trong 1,4-đioxan (18 mL) và nước (3 mL), được tạo thành với N_2 trong 10 phút và khuấy ở 80 °C trong môi trường của N_2 trong 25 giờ. Tám lô phản ứng được kết hợp. Hỗn hợp thu được được lọc để loại bỏ chất rắn và phần lọc được thu. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải ete dầu mỏ/etyl axetat, 15:1 đến 8:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (18,0 g, 75 %) dưới dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,18 - 7,07 (m, 3 H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,97 (t, J =

8,0 Hz, 1 H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,14 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,01 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Bước C: Etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hai lô của phản ứng được thực hiện song song. Etyl 3- (3- (axetoxymetyl) -4-metylphenyl) -3- (8-metyl-3- (triflometyl) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin-7-yl) propanoat (8,5 g, 18,3 mmol) được hòa tan trong etanol (200 mL) và khuấy ở 25 °C. 2 M HCl chứa nước (90 mL) được thêm vào dung dịch và hỗn hợp được khuấy trong ở 25 °C trong 24 giờ. Hai mẻ phản ứng được kết hợp và hỗn hợp phản ứng thu được được dập tắt từ từ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Etanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và lớp chứa nước được tách chiết với CH_2Cl_2 (200 mL × 2). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dầu màu đen được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat từ 8/1 đến 4/1) để tạo hợp chất tiêu đề (10,0 g, 65 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,96 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,15 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,01 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

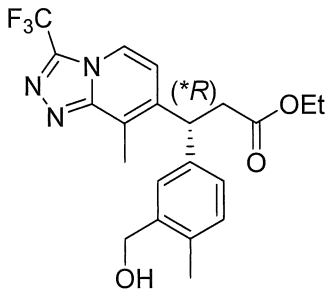
Chất trung gian 26: Etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hỗn hợp đồng phân đối quang etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25, 16 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 65 % CO_2, 35 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất

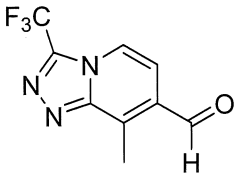
(8,04 g) đã được đặt ký hiệu (*S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,26 (m, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,20 – 1,13 (m, 3H).

Chất trung gian 27: Etyl (**R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Đồng phân rửa giải thứ hai (7,94 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 26 được chỉ định (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,99 – 4,94 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian 28: -8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt.

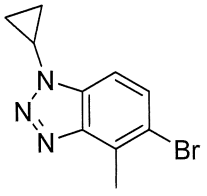


Bước A: 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Hỗn hợp gồm 7-bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a] pyriđin (Chất trung gian 24, 38,0 g,

136 mmol), borat kali triflo (vinyl) (36,3 g, 271 mmol), K_3PO_4 (86,0 g, 405 mmol), 1,4-đioxan (400 mL), và H_2O (80 mL) được tạo với Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$(5,0 g, 6,8 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí với Ar trong 5 phút và sau đó được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, huyền phù thu được được lọc. Sản phẩm lọc được đổ vào H_2O (100 mL) và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat (200 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (33 g, 99 %) có dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8F_3N_3$, 227,1 m/z tìm được 227,9 $[M+H]^+$.

Bước B: -8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt. $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (1,6 g, 4,3 mmol) được thêm vào dung dịch 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (25,0 g, 110 mmol) và 1,4-đioxan (600 mL) trong nước cất (600 mL). Hỗn hợp thu được được xử lý bằng $NaIO_4$ (75,0 g, 351 mmol), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan bằng nước (100 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 10: 1 đến 1:1, rửa giải građien) tạo được hợp chất tiêu đề (22 g, 87 %) dưới dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6F_3N_3O$ 229,1 m/z; tìm được 230,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H).

Chất trung gian 29: 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.



Bước A: *N*-xyclopropyl-3-metyl-2-nitroanilin. Ba mẻ phản ứng được thực hiện song song. Hỗn hợp 1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen (10 g, 64,46 mmol), xyclopropanamin (18,40 g,

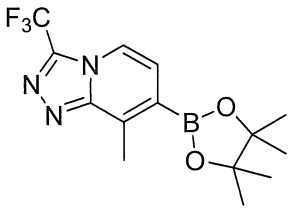
322,3 mmol, 22,33 mL) và TEA (13,05 g, 128,9 mmol) trong MeCN (30 mL) được khuấy ở 112 °C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng từ ba mẻ được kết hợp, pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và rửa tuần tự bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 10 % (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (35 g, 94 %) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: 4-bromo-N-xyclopropyl-3-metyl-2-nitroanilin. NBS (30,79 g, 172,9 mmol) được thêm vào hỗn hợp N-xyclopropyl-3-metyl-2-nitroanilin (35,0 g, 182 mmol) trong AcOH (300 mL) ở 20 °C, và phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước (1000 mL) và lớp chứa nước được chiết tách bằng EtOAc (500 mL x 2). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (500 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (46 g, 93 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}BrN_2O_2$, 270,0; m/z tìm được, 270,9 $[M+H]^+$.

Bước C: 4-bromo-N^1-xyclopropyl-3-metylbenzen-1,2-điamin. Hỗn hợp Raney Ni (8,60 g, 100 mmol) và 4-bromo-N-xyclopropyl-3-metyl-2-nitroanilin (30,0 g, 110 mmol) trong etanol (300 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới H_2 (50 psi) trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng etanol (50 mL x 2) và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (21 g, 61 %) là chất rắn màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}BrN_2$, 240,0; m/z tìm được, 240,7 $[M+H]^+$.

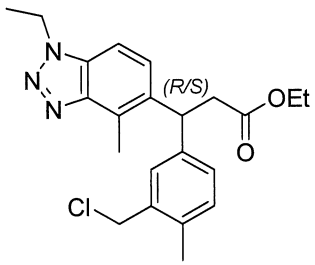
Bước D: 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Thêm dung dịch $NaNO_2$ (7,76 g, 112 mmol) trong H_2O (30 mL) vào dung dịch 4-bromo-N1-xyclopropyl-3-metylbenzen-1,2-điamin (26,0 g, 107 mmol) trong 2 M. HCl (250 mL, 500 mmol) ở 0 °C và phản ứng được khuấy ở 0-10 °C trong 1 giờ. CH_2Cl_2 (300 mL) được thêm vào phản ứng và pha chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (200 mL x 2). Sự tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/CH_2Cl_2, 10: 1 đến 3: 1, rửa giải gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (8,4 g, 27 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}BrN_3$, 251,0; m/z tìm được, 251,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,38 – 1,27 (m, 4H).

Chất trung gian 30: 8-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin.



Hỗn hợp gồm 7-bromo-8-metyl-3- (triflometyl) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (Chất trung gian 24, 1,2 g, 4,3 mmol), 4,4,4 ', 4 ', 5,5,5', 5'-octametyl-2,2'-bi (1,3,2-đioxaborolan) (5,4 g, 21 mmol), KOAc (1,26 g, 12,8 mmol) và toluen (15 mL) được sục bằng N2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (314 mg, 0,429 mmol). Hỗn hợp được sục khí với N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy ở 80 °C trong 36 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua đất điatomit như Celite® và rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 50:1 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,1 g, 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

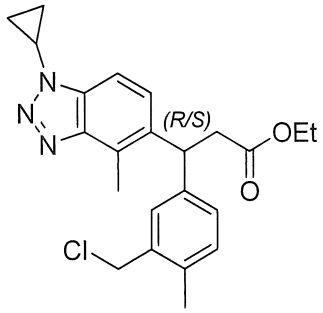
Chất trung gian 31: Etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat.



Thionyl clorua (0,85 mL, 12 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 3 - (1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-yl) -3- (3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat (Chất trung gian 21, 2,94 g, 7,71 mmol) trong DCM (38 mL). Năm giọt DMF được thêm vào dung dịch, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng

$NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (3,05 g, 99 %) là là dầu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399,2; m/z tìm được, 400,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 32: Etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat.



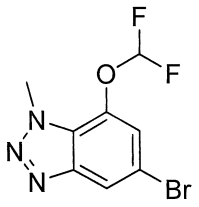
Bước A: Etyl (E)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. 1,4-đioxan (17 mL) và nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol (Chất trung gian 29, 1,25 g, 4,96 mmol), kali cacbonat (1,38 g, 9,99 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (364 mg, 0,497 mmol) và etyl (E)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) acrylat (1,37 g, 6,05 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90 °C và được khuấy trong 4,5 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc qua đệm đất điatomit như Celite®. Đệm được rửa sạch bằng bằng etyl axetat. Sản phẩm lọc thu được, rửa sạch bằng nước muối, sau đó sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 đến 20 % etyl axetat/DCM, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (980 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{17}N_3O_2$, 271,1; m/z tìm được, 272,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Etyl (E)3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) axit boronic (907 mg, 5,46 mmol), trietylamin (0,76 mL, 5,5 mmol), và [Rh (COD) Cl] 2 (92 mg, 0,19 mmol) được thêm vào a dung dịch etyl (E)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-yl) acrylat (980 mg, 3,6 mmol) trong 1,4- dioxan (25 mL) và nước (12 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 95 °C trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung axit boronic(3- (hyđroxymetyl)-4-

metylphenyl) (905 mg, 5,45 mmol) và $[Rh(COD)Cl]_2$ (92 mg, 0,19 mmol) và phản ứng được khuấy ở 95 °C trong 1 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với nước và etyl axetat. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 đến 50 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,2 g, 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; m/z tìm được, 394,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. Hợp chất tiêu đề (1,2 g, 97 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 31, trong đó etyl 3- (1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5- yl) -3- (3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat được dùng thay cho etyl 3- (1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5- yl) -3- (3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,2; m/z tìm được, 412,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 33: 5-bromo-7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol.



Bước A: 2-(điflometoxy)-6-nitroanilin. Natri clorođifloroaxetat (49,8 g, 327 mmol) và K_2CO_3 (27,1 g, 196 mmol) được thêm vào dung dịch 2-amino-3-nitrophenol (20,2 g, 131 mmol) trong DMF (130 mL) và nước (13 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong Ar đến 100 °C trong bình ngưng hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (300 mL) và được tách chiết với EtOAc (300 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH 1 N chứa nước (200 mL). Pha chứa nước cơ bản được tách chiết bằng cơ bản (200 mL). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 40 % DCM/heptan) để tạo hợp chất tiêu đề (14,6 g, 55 %)

ở dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 7,8 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 6,47 - 6,25 (m, 2H).

Bước B: 4-Bromo-2-(điflometoxy)-6-nitroanilin. Natri axetat (9,36 g, 114 mmol) sau đó là brom (4,05 mL, 78,5 mmol) được thêm vào dung dịch 2 - (điflometoxy) -6-nitroanilin (14,6 g, 71,3 mmol) trong AcOH (182 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khí trong 20 phút. Nước (180 mL) được thêm vào và kết tủa được thu bằng cách lọc chân không và làm khô trong không khí. Chất rắn màu vàng này được tiếp tục làm khô trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (15,3 g, 76 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_5BrF_2N_2O_3$, 284,0; m/z tìm được, 284,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 6,49 - 6,26 (m, 2H).

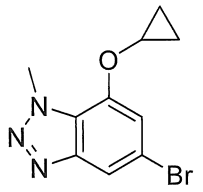
Bước C: 4-bromo-2-(điflometoxy)-*N*-metyl-6-nitroanilin. NaH (60 % phân tán trong dầu khoáng, 2,60 g, 65,0 mmol) được thêm vào dung dịch 4-bromo-2- (điflometoxy) -6-nitroanilin (15,3 g, 54,2 mmol) trong DMF (100 mL) ở 0 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong Ar trong 45 phút. Sau đó Iođometan (3,71 mL, 59,6 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (250 mL). Hỗn hợp được lọc và kết tủa được rửa bằng nước, làm khô trong không khí và làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (15,7 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_7BrF_2N_2O_3$, 298,0; m/z tìm được, 299,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 4-bromo-6-(điflometoxy)-N^1-metylbenzen-1,2-điamin. Dung dịch *4-bromo-2-(điflometoxy)-N-metyl-6-nitroanilin* (15,7 g, 52,9 mmol) trong AcOH (160 mL) được bổ sung kẽm (10,4 g, 159 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ trong Ar ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp đất điatomit như Celite®, rửa kỹ bằng EtOAc. Dung dịch lọc được cô đặc để tạo phần dư. Phần dư được cô đặc từ toluen hai lần trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ AcOH còn dư. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0 đến 40 % EtOAc/heptan, rửa giải gradien) tạo được hợp chất tiêu đề (6,34 g, 45 %) dưới dạng dầu màu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9BrF_2N_2O$, 268,0; m/z tìm được, 269,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,65 - 6,63 (m, 1H), 6,47 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 3,88 - 4,16 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).

Bước E: 5-bromo-7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol. H_2SO_4 (dung dịch nước 10 %, 24 mL, 450 mmol) được thêm vào 4-bromo-6- (điflorometoxy) -N^1-metylbenzen-1,2-điamin (6,34 g, 23,7 mmol). Huyền phù thu được được làm nguội đến 0 °C.

Natri nitrit (2,29 g, 33,2 mmol) được thêm vào từ từ trong 6 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 30 phút. Nước (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp được lọc. Chất rắn màu nâu vàng thu được được rửa bằng nước (hai lần) và làm khô trong không khí. Sau đó, nó được làm khô thêm trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề (6,71 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6BrF_2N_3O$, 279,0; m/z tìm được, 280,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 6,72 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 3H).

Chất trung gian 34: 5-bromo-7-xyclopropoxy -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol.



Bước A: 2-xyclopropoxy-6-nitroanilin. Hỗn hợp gồm xesi hyđroxit monohyđrat (16,08 g, 95,76 mmol), DMSO (50 mL), 2-amino-3-nitrophenol (14,71 g, 95,44 mmol) và xyclopropyl bromua (21,1 g, 174 mmol) được đặt trong 500 bình cao áp mL có nắp vặn, rửa bằng argon trong 1 phút, sau đó đậy kín và khuấy ở 150 °C. Sau 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng xyclopropyl bromua bổ sung (24,44 g, 202,0 mmol), argon được sục qua dung dịch trong 30 giây, sau đó bình phản ứng được đậy kín lại và khuấy ở 150 °C. Sau 24 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được để trong 9 tuần. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào nước (400 mL) và đietyl ete 5: 1: DMC (600 mL) được bổ sung. Nhũ tương sẫm màu được tạo thành và nó được lọc qua đất điatomit như Celite® để cho các lớp hữu cơ và dung dịch chứa nước tách ra. Lớp chứa nước của sản phẩm lọc được tách riêng và tách chiết bằng DMC (1 X 600 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: heptan/ etyl axetat, 95:5 đến 70:30, rửa giải građien). Vì vẫn còn tạp chất, phần dư sau đó đã được làm sạch lại bằng cách bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: heptan/etyl axetat, 95:5 đến 80:20, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,22 g, 12 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_2O_3$, 194,1; m/z tìm được, 195,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (dd,

J=1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,62 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,33 (br s, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 0,90 - 0,80 (m, 4H).

Bước B: 4-bromo-2-xyclopropoxy-6-nitroanilin. Hỗn hợp 4-bromo-2-xyclopropoxy-6-nitroanilin (2,10 g, 10,8 mmol), HOAc (23 mL), và natri axetat (1,405 g, 17,13 mmol) được khuấy ở 10-15 °C trong khi dung dịch brom (1,92 g, 12,0 mmol) trong HOAc (5 mL) được thêm vào từng giọt trong 6 phút. Bể làm nguội ngay lập tức được lấy ra và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2,5 giờ, phản ứng được xử lý bằng nước (90 mL) trong 3-4 phút, lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 25 mL) và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,92 g, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9BrN_2O_3$, 272,0; m/z tìm được, 273,0, 275,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,36 (br s, 2H), 3,80 (tt, *J* = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 5H).

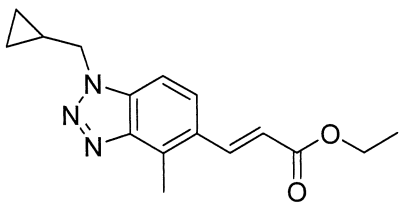
Bước C: 4-bromo-2-xyclopropoxy-N-metyl-6-nitroanilin. Dung dịch 4-bromo-2-xyclopropoxy-6-nitroanilin (2,79 g, 10,2 mmol) và DMF (41 mL) được khuấy ở 0 °C trong argon trong khi NaH (60,8 % phân tán trong dầu khoáng, 0,451 g, 11,4 mmol) được thêm vào một phần. Phản ứng được khuấy trong 30 phút. Trong khi giữ hỗn hợp phản ứng ở 0 °C, dung dịch MeI (1,605 g, 11,31 mmol) trong DMF (8,5 mL, 10,2 mmol) được thêm vào từng giọt trong 10 phút. Phản ứng được khuấy ở 0 °C thêm 40 phút, và sau đó được xử lý từng giọt bằng nước (60 mL) trong 6 phút. Việc khuấy được dừng lại khi vẫn ở 0 °C trong ~ 30 phút và hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 25 mL), làm khô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: heptan/etyl axetat, 100: 0 đến 80:20, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,54 g, 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$, 286,0; m/z tìm được, 287,1, 289,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,72 (tt, *J* = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 0,90 - 0,80 (m, 4H).

Bước D: 4-bromo-6-xyclopropoxy-N^1-metylbenzen-1,2-điamin. Dung dịch 4-bromo-2-xyclopropoxy-N-metyl-6-nitroanilin (1,51 g, 5,26 mmol) và HOAc (26 mL) được khuấy ởnhiệt độ phòng trong khi bột sắt (1,47 g, 26,3 mmol) được thêm vào một phần. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được pha loãng với EtOAc (30 mL) và lọc qua đất điatomit như Celite®. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (4 x 30 mL), sản phẩm lọc kết hợp được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm, và phần dư được phân chia giữa EtOAc (100 mL) và NaOH 10 M (20 mL). Nhũ tương thu được được lọc qua đất điatomit như Celite® và bánh

lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (1 x 100 mL) và các phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}BrN_2O$, 256,0; m/z tìm được, 257,0, 259,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,82 - 3,58 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 0,84 - 0,70 (m, 4H).

Bước E: 5-bromo-7-xyclopropoxy -1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. Hỗn hợp sệt gồm 4-bromo-6-xyclopropoxy-N1-metylbenzen-1,2-điamin (1,39 g, 5,41 mmol) trong nước (4,9 mL) và H_2SO_4 (1,2 mL, 23 mmol) ở 0 °C được xử lý bằng dung dịch natri nitrit (0,536 g, 7,77 mmol) trong nước (4,9 mL) dưới dạng dòng loãng ngắt quãng bằng ống tiêm trong 4 phút cùng với bước khuấy định kỳ bằng spactula hỗn hợp đặc. Hỗn hợp được khuấy gián đoạn bằng dụng cụ khuấy spatula và lắc ở 0 °C thêm 10 phút, tại thời điểm đó phản ứng loãng thành hỗn hợp dễ khuấy. Sau 35 phút ở 0 °C, phản ứng được dập tắt bằng nước (10 mL), để lạnh trong bể nước đá và lọc. Bánh lọc được lọc, được rửa bằng nước (4 x10 mL) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,31 g, 90 %), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}BrN_3O$, 267,0; m/z tìm được, 268,0, 270,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,94 - 3,88 (m, 1H), 0,98 - 0,85 (m, 4H).

Chất trung gian 35: Etyl (E)-3-(1-xyclopropylmetyl)-4- metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat.



Bước A: *N*-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-nitroanilin. Dung dịch gồm 3-flo-2-nitrotoluen (6,92 g, 44,6 mmol), xyclopropylmetylamin (4,45 g, 62,6 mmol) và TEA (6,2 mL, 45 mmol) được đun nóng trong ống kín đến 150 °C trong khí argon. Sau 4 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, kết hợp và được phân tách giữa EtOAc (80 mL) và

NaH_2PO_4 1 M (80 mL). Các phân đoạn dung môi hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề nhiễm 7 mol EtOAc (9,36 g, 102 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_2$, 206,2; m/z tìm được, 207,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,18 - 1,08 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 2H), 0,33 - 0,24 (m, 2H).

Bước B: 4-bromo-N-(xyclopropylmetyl)3-metyl-2-nitroanilin. Hỗn hợp N-(xyclopropylmetyl) -3-metyl-2-nitroanilin (9,2 g, 44,6 mmol), HOAc (90 mL), và N-bromosuccinimit (7,93 g, 44,6 mmol) được khuấy ở 0 °C trong 4 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm thu được 35 g dầu màu đỏ cam trong suốt. Thêm từng phần NaOH 10 M (40 mL) vào dầu màu đỏ cam trong suốt, và sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (60 mL) và EtOAc (100 mL). Lớp chứa nước (pH ~14) được tách chiết bằng EtOAc (1 x 50 mL) và các phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề(12,1 g, 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}BrN_2O_2$, 284,0; m/z tìm được, 285,0, 287,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,78 (br s, 1H), 2,99 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 0,63 - 0,54 (m, 2H), 0,29 - 0,22 (m, 2H).

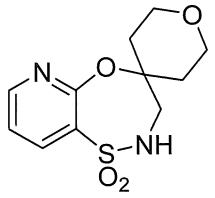
Bước C: 4-bromo-N^1-(xyclopropylmetyl)-3-)-metylbenzen-1,2-điamin. Hỗn hợp 4-bromo-N- (xyclopropylmetyl) -3-metyl-2-nitroanilin (11,71 g, 41,07 mmol), HOAc (123 mL), và bột sắt (11,48 g, 205,6 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Phản ứng được lọc qua đất điatomit như Celite® và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 33,7 g dầu có màu tối; Sau đó, thêm NaOH 3 M (133 mL) và EtOAc (1 x 100 mL) vào phần dư, nhũ tương thu được được lọc qua đất điatomit như Celite® và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Bước này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (9,6 g, 91 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}BrN_2$, 255,2; m/z tìm được, 255,1, 257,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,51 (br s, 3H), 2,90 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 1H), 0,63 - 0,50 (m, 2H), 0,29 - 0,14 (m, 2H).

Bước D: 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Hỗn hợp chứa 4-bromo- N1-(xyclopropylmetyl) -3-metylbenzen-1,2-nitroanilin (9,34 g, 36,6 mmol), HOAc (110 mL), và MeOH (110 mL) được khuấy ở 0 °C trong khi dung dịch natri nitrit (3,55 g, 51,4 mmol) trong nước (50 mL) được thêm vào từng giọt trong 5 phút thông qua phễu bổ sung cân bằng áp suất. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó cô đặc một phần trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ các dung môi hữu cơ dễ bay hơi. Dung dịch còn lại được đổ lên đá (300 mL), được trung hòa bằng K_2CO_3 rắn đến pH ~ 7, và được tách chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Những chiết xuất này thu được nhiều phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng hai tập hợp điều kiện khác nhau. Cột thứ nhất sử dụng heptan/etyl axetat, 80:20 đến 60:40, rửa giải gradien làm dung môi rửa giải và cột thứ hai sử dụng heptan/etyl axetat 90:10 đến 75:25, rửa giải gradien làm dung môi rửa giải để tạo hợp chất tiêu đề (3,9 g, 40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}BrN_3$, 265,0; m/z tìm được, 266,0, 268,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 284 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 0,70 - 0,59 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 2H).

Bước E: Etyl (E)-3-(1-xyclopropylmetyl)-4- metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. Hỗn hợp 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl) -4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (3,9 g, 14,7 mmol), DMF (7,3 mL), DIPEA (7,6 mL, 44 mmol), tri-o-tolylphosphin (0,894 g, 2,94 mmol), etyl acrylat (3,2 mL, 29 mmol), và $Pd(OAc)_2$ (0,331 g, 1,47 mmol) được khuấy trong argon ở 80 °C. Sau 60 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được phân tách giữa 0,5 M NaH_2PO_4 (100 mL) và 1:1 EtOAc: đietyl ete (100 mL). Phần dung môi hữu cơ được tách và rửa bằng NaH_2PO_4 0,5 M (1 x 100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 60: 40 đến 80: 20, rửa giải gradien) để tạo thành 2,9 g hợp chất tiêu đề vẫn còn chứa một số tạp chất. Để tinh chế thêm hợp chất tiêu đề, phần dư được gia nhiệt đến hồi lưu trong 200 mL đietyl ete trong ~ 10 phút, làm nguội đến nhiệt độ phòng, và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (2,49 g, 60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{19}N_3O_2$, 285,2; m/z tìm được, 286,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 7,1 Hz,

2H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 4H), 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,52 - 0,47 (m, 2H).

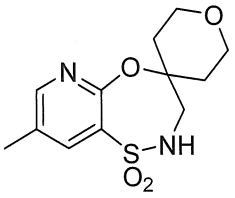
Chất trung gian 36: 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (4,24 g, 20,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4-(aminometyl)tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (2,62 g, 20,0 mmol) và K_2CO_3 (4,14 g, 30,0 mmol) trong THF (70 mL) và nước (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, H_2O (30 mL) được bổ sung và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (60 mL x 2). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp 2-clo-*N* - ((1-hyđroxycyclohexyl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}ClN_2O_3S$, 304,1; m/z tìm được, 307,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-clo-*N*-((1-hyđroxycyclohexyl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit được hòa tan lại trong DMF (20 mL), và KtOBu (5,60 g, 50 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 110 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pH được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất tiêu đề (3,20 g, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z tìm được, 271,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 – 8,37 (m, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,29 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 – 3,52 (m, 4H), 1,84 – 1,57 (m, 4H).

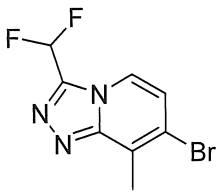
Chất trung gian 37: 8'- metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 2-clo-N-(4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit. 2-Clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua (2,60 g, 20,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4-(aminometyl)tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (2,62 g, 20,0 mmol) và K_2CO_3 (4,14 g, 30,0 mmol) trong THF (70 mL) và nước (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, H_2O (30 mL) và etyl axetat được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết thêm bằng etyl axetat (60 mL × 2). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc thu được hợp chất tiêu đề (4,30 g, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{17}ClN_2O_4S$, 320,1; m/z tìm được, 321,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 – 8,36 (m, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 3,81 – 3,57 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,54 – 1,37 (m, 2H).

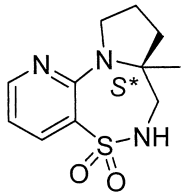
Bước B: 8'- metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. 2-clo-*N* - ((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl) metyl) -5-metylpyriđin-3-sulfonamit (4,20 g, 13,2 mmol) được hòa tan thành DMSO (12 mL), và KtOBu (3,68 g, 32,8 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 95 °C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm nguội, pH được điều chỉnh đến 5 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 5 M. Etyl axetat được thêm vào phần dung dịch. Lớp chứa nước được phân tách và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (1,70 g, 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{16}N_2O_4S$, 284,1; m/z tìm được, 285,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,79 – 3,63 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

Chất trung gian 38: 7-Bromo-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin.



2,2-đifloaxetic anhyđrit (34,50 g, 197,9 mmol) được thêm từ từ vào 4-bromo-2-hyđrazinyl-3-metylpyriđin (Chất trung gian 23, 2,00 g, 9,99 mmol). Ban đầu phản ứng bắt đầu hồi lưu và chất rắn chuyển sang màu vàng, nhưng trong vòng 5 phút thì phản ứng đồng nhất. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50 °C. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat (100 mL) được thêm vào, tiếp theo là $NaHCO_3$ trong nước bão hòa cho đến khi pH của dung dịch là 7-8 và các lớp được phân tách. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0–100 % EtOAc/hexan rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,50 g, 96 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6BrF_2N_3$, 262,1; m/z tìm được, 262,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 2,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

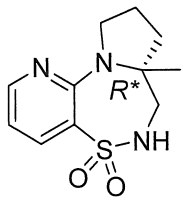
Chất trung gian 39: (*S)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Hỗn hợp đồng phân đối quang 7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin]5,5-đioxit (Chất trung gian 8, 2,9 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Whelk O1 (*S,S*), 5 μm, 250 x 21,1 mm, pha động: CO_2 65 %, isopropanol 35 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,3 g) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 – 8,36 (m, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H),

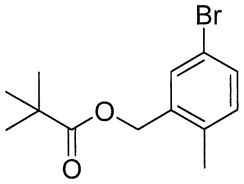
6,93 – 6,88 (m, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 4H), 0,94 (s, 3H).

Chất trung gian 40: (*R)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,25 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 39 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z tìm được, 254,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,36 (m, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 4,90 – 4,74 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 1H), 3,69 – 3,56 (m, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 4H), 0,94 (s, 3H).

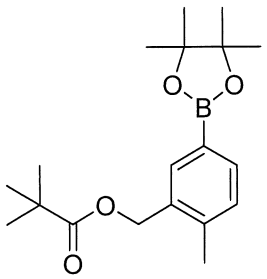
Chất trung gian 41: 5-bromo-2-metylbenzyl pivalat.



Pivaloyl clorua (119 mL, 966 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (5-bromo-2-metylphenyl) metanol (87,8 g, 437 mmol), trietylamin (243 mL, 1,75 mol), và điclometan (800 mL) được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ trước khi đổ vào nước (600 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng điclorometan (300 mL x 2). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (300 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo hợp chất tiêu đề (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa) để thu được hợp chất tiêu đề (160 g, 96 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, *J*

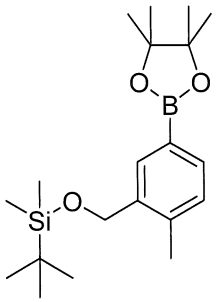
= 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).

Chất trung gian 42: 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl pivalat,



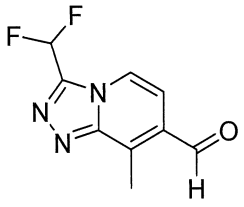
Hỗn hợp gồm 5-bromo-2-metylbenzyl pivalat (Chất trung gian 41, 40,0 g, 140 mmol), 4,4,4 ', 4 ', 5,5,5', 5'-octametyl-2,2'-bi (1,3,2-đioxaborolan) (53,5 g, 211 mmol), KOAc (55,1 g, 561 mmol) và 1,4-đioxan (600 mL) được sục bằng N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (8,2 g, 11 mmol). Hỗn hợp được sục khí với N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được đun nóng đến 90 °C trong 4 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào nước (200 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư này ban đầu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 10: 1) và được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng cột SANPONT C_{18}, 250 mm x 50 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 50 % đến 95 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với TFA 0,1 %) để tạo thành hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (s, 9H).

Chất trung gian 43: *Tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)oxy)silan.



Phức 1,1'-bis(điphenylphosphino) ferroxen-paladi (II) điclorua điclometan (655 mg, 0,79 mmol) được thêm vào hỗn hợp ((5-bromo-2-metylbenzyl) oxy) (tert-butyl) đimetylsilan (Chất trung gian 19, 5,00 g, 15,9 mmol), bis (pinacolato) điboron (8,19 g, 32,3 mmol), kali axetat (4,64 g, 47,3 mmol) và 1,4-dioxan (45,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90 °C trong nitơ trong 4 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp qua đệm đất điatomit, sản phẩm lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thu được được phân chia giữa etyl axetat và nước và lớp chứa nước được tách chiết tiếp bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0 đến 50 % etyl axetat/heptan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,00 g, 70 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55-,51 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (s, 12H), 0,84 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Chất trung gian 45: 3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin 7-cacbalđehyt.

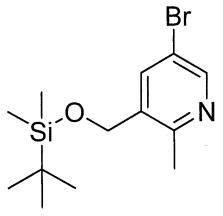


Bước A: 3-(điflometyl)-8-metyl-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyriđin. $Pd(dppf)Cl_2$ (11,1 g, 15,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp 7-bromo-3- (điflometyl)-8-metyl-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 38, 40,0 g, 152 mmol,), kali vinyl trifloborat (40,9 g, 305 mmol) và K_3PO_4 (97,2 g, 457 mmol) trong H_2O (100 mL) và 1,4-đioxan (400 mL) ở 25 °C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80 °C và được khuấy trong 1 giờ trong N_2. Huyền phù

màu nâu được lọc, sản phẩm lọc được đổ vào H_2O (200 mL) và huyền phù chứa nước được tách chiết với etyl axetat (300 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (300 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được nghiền bằng ete dầu mỏ (300 mL) và lọc, làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (30 g, 89 %) là chất rắn màu trắng đục.

Bước B: 3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin 7-cacbalđehyt. $K_2OsO_4.2H_2O$ (2,11 g, 5,74 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm 3-(điflometyl)-8-metyl-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (30,0 g, 143 mmol) trong 1,4-đioxan (450 mL) và H_2O (450 mL) tại 25 °C, và sau đó $NaIO_4$ (92,0 g, 430 mmol) được thêm vào. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ 25 °C trong 2 giờ và sau đó được lọc và sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thu được được pha loãng bằng nước và pha chứa nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (500 mL). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (500 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được nghiền bằng ete dầu mỏ (500 mL), sau đó lọc bỏ dung môi và làm khô chất rắn trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất tiêu đề (20,6 g, 67 %) ở dạng chất rắn màu trắng đục. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7F_2N_3O$, 211,1; m/z tìm được, 211,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,17 (m, 1H), 3,12 (s, 3H).

Chất trung gian 46: 5-bromo-3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metylpyriđin.

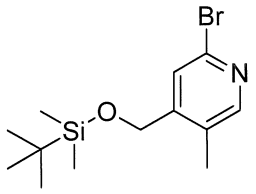


Bước A: (5-bromo-2-metylpyriđin-3-yl) metanol. $NaBH_4$ (9,40 g, 248 mmol) được thêm vào các phần trong dung dịch etyl 5-bromo-2-metylnicotinat (20,2 g, 82,8 mmol) và MeOH (100 mL) ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dập tắt bằng H_2O (80 mL) và được tách chiết bằng điclometan

(120 mL). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 100: 0 đến 4: 1, rửa giải gradien) tạo được hợp chất tiêu đề (14,2 g) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

Bước B: 5-bromo-3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metylpyriđin. TBSCl (14,5 g, 96,2 mmol) được thêm vào dung dịch (5-bromo-2-metylpyriđin-3-yl)metanol (13 g, 64 mmol), 1*H*-imiđazol (13,1 g, 192 mmol) và điclorometan (120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm đất điatomit và đệm này được rửa bằng etyl axetat (60 X 3 mL). Các chiết xuất hỗn hợp được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 100:0 đến 10:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (16,8 g). Sản phẩm chưa tinh khiết (16,8 g) được kết hợp với một mẻ khác được điều chế từ (5-bromo-2-metylpyriđin-3-yl)metanol (14,2 g, 70,3 mmol) để tạo ra tổng số 35,4 g được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư này ban đầu được tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 100: 0 10: 1, rửa giải gradien) và được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng cột Phenomenex Synergi Max-RP, 250 mm x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 50 % đến 99 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_4HCO_3) để thu được hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (50 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (26 g, 58 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{22}BrNOSi$, 315,1; m/z tìm được, 316 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Chất trung gian 47: 2-bromo-4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin.



Bước A: 4-iođo-5-metylpyriđin-2(1H)-on. HCl đậm đặc (200 mL) được thêm vào 2-flo-4-iođo-5-metylpyriđin (100 g, 422 mmol) trong 1,4-đioxan: nước (1: 1, 400 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100 °C trong 2 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng nước (400 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến 0 °C, và chất rắn được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng đietyl ete (100 mL) trước khi sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (79 g, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho C_6H_6INO, 234,9; m/z tìm được, 235,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).

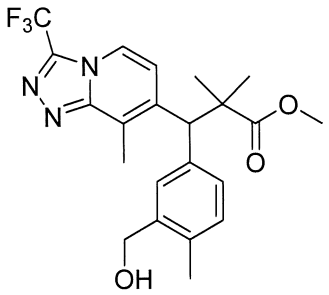
Bước B: Metyl 5-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat. 4-iođo-5-metylpyriđin-2(1*H*)-on (59,5 g, 253 mmol), MeOH (1 L) và K_2CO_3 (35,0 g, 253 mmol) được thêm vào chai hyđro hóa 2 L. Hỗn hợp thu được được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(OAc)_2$ (11,4 g, 50,8 mmol) và dcpp•$2HBF_4$ (31,0 g, 50,6 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong CO (50 psi) ở 80 °C trong 36 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được trộn với etyl axetat (500 mL) và huyền phù được tách riêng thông qua lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl exetat (50 mL) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (58 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: Metyl 2-bromo-5-metylisonicotinat. $POBr_3$ (222,3 g, 775,4 mmol) được thêm vào dung dịch 5-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat (45,0 g) trong toluen (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng đến 120 °C trong 15 giờ trước khi làm nguội ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được kết hợp với một mẻ khác được điều chế từ metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat (13,0 g) và hỗn hợp thu được được đổ trên đá/nước (500 mL). PH của dung dịch thu được được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch NaOH (5 N) và sau đó dung dịch được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 2). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (400 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 100:1 đến 20:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (18 g) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,39 - 8,23 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Bước D: (2-bromo-5-metylpyriđin-4-yl)metanol. $NaBH_4$ (5,92 g, 157 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 2-bromo-5-metylisonicotinat (18 g, 78 mmol) và MeOH (400 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó được dập tắt bằng H_2O (50 mL). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (150 mL × 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (17 g) là chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_8BrNO, 200,9: m/z tìm được, 201,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 3H).

Bước E: 2-bromo-4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin. TBSCl (7,76 g, 51,5 mmol) được thêm vào dung dịch (2-bromo-5-metylpyriđin-4-yl)metanol (8,00 g, 39,6 mmol), 1*H*-imiđazol (8,08 g, 119 mmol) và điclorometan (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được kết hợp với một mẻ khác được điều chế từ (2-bromo-5-metylpyriđin-4-yl)metanol (1,6 g, 7,9 mmol). Hỗn hợp kết hợp được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột SANPONT C_{18}, 250 mm x 80 mm x 10 µm (dung dịch rửa giải: 70 % đến 100 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_4HCO_3 10 mM). Các phần chứa sản phẩm mong muốn được thu, tạo huyền phù trong nước (25 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (10 g, 67 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{22}BrNOSi$ 315,1, m/z tìm được 316,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Chất trung gian 48: Metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



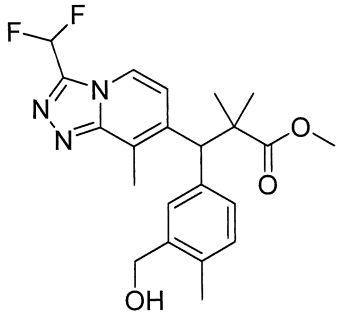
Bước A: 5-(hyđroxy(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. Tri(1-naphtyl)phosphin (106 mg, 0,60 mmol) và paladi II clorua (285 mg, 0,67 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3 - (triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 28, 2,00 g, 8,73 mmol), 2-metyl-5-(4,4, 5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl pivalat (Chất trung gian 42, 3,80 g, 11,4 mmol) và K_2CO_3 (3,74 g, 27,1 mmol) trong THF. Sau khi đun nóng tại 60 °C trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, đổ vào nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silica gel flash (dung môi rửa giải: 0-60 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,90 g, 50,0 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; m/z tìm được, 436,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 5-(clo-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. Dung dịch 5-(hyđroxy (3-(triflometyl)- [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metyl) -2-metylbenzyl pivalat (1,80 g, 4,13 mmol) trong DCM (50 mL) được thêm từng giọt thionyl clorua (3,50 mL, 47,8 mmol). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ vào dung dịch bicacbonat bão hòa và được tách chiết bằng đietyl ete. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silica gel flash (dung môi rửa giải: 0-50 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,40 g, 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}ClF_3N_{33}$, 453,1; m/z tìm được, 454,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Inđi III bromua (200 mg, 0,56 mmol) được thêm vào hỗn hợp 5-(clo-(3-(triflometyl)- [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metyl) -2-metylbenzyl pivalat (1,10 g, 1,10 g, 2,42 mmol), đimetylketen metyl trimetylsilyl axetal (1,61 mL, 7,93 mmol) trong DCM (32 mL). Sau 18 giờ phản ứng được đổ vào natri bicacbonat chứa nước bão hòa và tách chiết bằng DCM. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silica gel flash (dung môi rửa giải: 0-50 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (760 mg, 60 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 519,2; m/z tìm được, 520,2 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm dung dịch natri metoxit trong metanol (1,0 mL, 4,37 mmol, 25 % khối lượng/khối lượng) vào dung dịch metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy) metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoat (760 mg, 1,46 mmol) trong metanol và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được đổ vào amoni clorua chứa nước bão hòa và tách chiết ba lần bằng DCM. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silica gel flash (dung môi rửa giải: 0-80 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (630 mg, 99 %). Sự điều chế thay thế của hợp chất này được mô tả trong quá trình điều chế Chất trung gian 48, các bước A-I. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 435,2; m/z tìm được, 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Chất trung gian 49: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (3-(((Tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. Hỗn hợp 3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 19, 0,5 g, 2,4 mmol), tert-butylđimetyl ((2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl) oxy) silan (Chất trung gian 45, 1,3 g, 3,5 mmol), paladi (II) clorua (22 mg, 0,1 mmol), kali cacbonat (1,0 g, 7,3 mmol) và tri-1-naphtylphosphin (57 mg, 0,1 mmol) được nạp vào bình phản ứng, sau đó bổ sung THF (15 mL). Bình được đậy nắp và khử khí bằng cách sục khí argon qua phản ứng trong 5 phút,

sau đó khuấy phản ứng qua đêm trong khối đã được gia nhiệt trước ở 75 °C. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc qua tấm bằng đất điatomit và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo thành hợp chất tiêu đề (0,9 g, 85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$, 447,2; m/z tìm được, 448,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (d, J = 4,7 Hz, 6H).

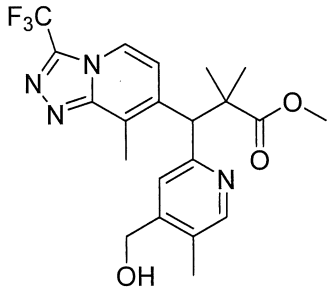
Bước B: (-7-(3-(((Tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđinmetanol. Thionyl clorua (1,6 mL, 23 mmol) được thêm vào dung dịch (3 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)(3-(điflometyl)-8-metyl- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (7,8 g, 17 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (7,8 ml, 35 mmol) trong DCM (86 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (7,5 g, 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}ClF_2N_3OSi$, 465,2; m/z tìm được, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 – 7,03 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,29 – -0,22 (m, 6H).

Bước C: Metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. ((1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (16 ml, 79 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (7,5 g, 16 mmol) trong DCM (80 ml). Inđi (III) bromua (1,7 g, 4,9 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (6,0 g, 70 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{39}F_2N_3O_3Si$, 531,3; m/z tìm được, 532,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 714 - 7,06 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m,

2H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,73 - 2,67 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 0H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (dd, J = 16,9, 5,9 Hz, 6H).

Bước D: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 23 ml, 23 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (6,0 g, 11 mmol) trong THF (62 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, rửa giải gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (4,6 g, 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3$, 417,2; m/z tìm được, 418,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,68 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

Chất trung gian 50: Metyl 3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: (4-(((Tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) vào dung dịch khuấy 2-bromo-4-(((tert-butylđđimetylsilyl) oxy) metyl)-5-metylpyriđin (Chất trung gian 47, 2,0 g, 6,3 mmol) trong THF (14 ml) ở -78 °C trong nitơ. Phản ứng này được khuấy ở -78 °C trong 2 phút để điều chế hỗn hợp phản ứng litiat. Thêm từng giọt dung dịch 3-(triflometyl)-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-cacbalđehyt

(Chất trung gian 28, 1,2 g, 5,1 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,0 g, 42 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z tìm được, 467,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 15,6, 1,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 15,6, 1,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,78 (s, 9H), 0,84 - 0,72 (m, 1H), 0,05 (s, 3H).

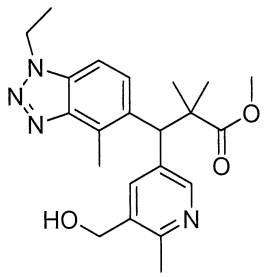
Bước B: 7-((4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin. Thionyl clorua (0,3 mL, 4,2 mmol) được thêm vào dung dịch (4 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (1,5 g, 3,2 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (1,4 ml, 6,4 mmol) trong DCM (16 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,0 g, 64 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z tìm được, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,58 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,86 - 0,74 (m, 1H), 0,05 (s, 3H).

Bước C: Metyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. ((1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (6,1 ml, 30 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (3,0 g, 6,2 mmol) trong DCM (31 ml). Inđi (III) bromua (0,67 g, 1,9 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan,

rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (0,5 g, sản lượng 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z tìm được, 551,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,76 - 0,70 (m, 1H), 0,14 - 0,07 (m, 6H).

Bước D: Metyl 3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 1,4 ml, 1,4 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-đimetylpropanoat (0,5 g, 0,9 mmol) trong THF (5 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, rửa giải gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (280 g, sản lượng 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,86 - 2,82 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Chất trung gian 51: Metyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl) -6- metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (5-(((Tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (2,5 M, 9,2 ml, 23 mmol) vào dung dịch khuấy 5-bromo-3-(((tert-butylđđimetylsilyl) oxy) metyl)-2-

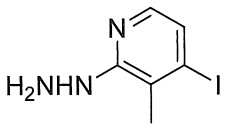
metylpyriđin (Chất trung gian 46, 4,8 g, 15 mmol) trong THF (20 ml) ở -78 °C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 phút để điều chế hỗn hợp phản ứng litiat. Thêm từng giọt dung dịch 1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt (Chất trung gian 22, 2,9 g, 15 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,0 g, 61 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; m/z tìm được, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,79 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,53 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (d, J = 1,1 Hz, 6H).

Bước B: Metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Tricloaxetonitril (1,4 g, 9,4 mmol) và DBU (0,1 g, 0,7 mmol) được thêm vào dung dịch (5-(((tert-butylđimetylsilyl) oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-etyl -4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) metanol (2,0 g, 4,7 mmol) trong ACN (25 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (1,6 g, 9,4 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng, tiếp theo là triflometanesulfonamit (0,7 g, 2,3 mmol), và phản ứng là được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-50 % EtOAc/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề đã được tiếp tục mà không cần phải tinh chế thêm (1,5 g, sản lượng 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; m/z tìm được, 511,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl) -6- metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 11,7 ml, 11,7 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-đimetyl-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (3,0 g, 5,8 mmol) và 3 giọt DMF trong

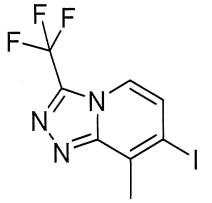
THF (60 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat trong ete dầu mỏ, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,8 g, sản lượng 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; m/z tìm được, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Chất trung gian 52: 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin.



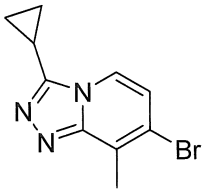
Hỗn hợp hyđrazin hydrat (47,0 mL, 630 mmol) và 2-flo-4-iođo-3-metylpyriđin (23,39 g, 98,69 mmol) được khuấy ở 60 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó, dung dịch NaOH chứa nước (60 mL, 3 M) và nước (60 mL) được thêm vào hỗn hợp và huyền phù được khuấy ở 25 °C trong 45 phút. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề có dạng chất rắn màu trắng (20,4 g, 83 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_8IN_3$, 249,05; m/z tìm được, 250 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 3H).

Chất trung gian 53: 7-iođo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin



TFAA (53,0 mL, 375 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin n (Chất trung gian 52, 20,4 g, 81,9 mmol) trong toluen (40 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 22 giờ trong môi trường khí nitơ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch tạo thành được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, nước muối, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được trộn với DCM/hexan để tạo hợp chất tiêu đề có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_5F_3IN_3$, 327,0; m/z tìm được, 328,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Chất trung gian 54: 7-bromo-3-xyclopropyl-8-metyl-1H-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyriđin.

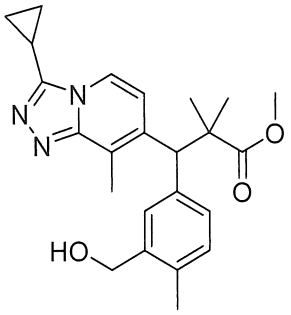


Bước A: 4-bromo-2--hyđrazinyl-3-metylpyriđin. Hyđrazin hyđrat (391 mL, 8,04 mol) được thêm vào 4-bromo-2-flo-3-metylpyriđin (240 g, 1,3 mol) và huyền phù màu trắng được đun nóng đến 60 °C trong 7 giờ. Huyền phù màu trắng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất kết tủa màu trắng thu được được thu thập bằng phương pháp lọc. Chất rắn được trộn với metyl *tert*-butyl ete (200 mL) để tạo thành hợp chất (255 g, sản lượng 99,7 %) là chất rắn màu trắng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_8BrN_3$, 203,0; m/z tìm được, 203,8 [M+H]+.

Bước B: 7-bromo-3-xyclopropyl-8-metyl-1H-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyriđin. Xyclopropancacbalđehyt (28,5 mL, 381 mmol) được thêm vào dung dịch 4-bromo-2-hyđrazinyl-3-metylpyriđin (70,0 g, 346 mmol) trong EtOH (700 mL), và hỗn hợp màu vàng nhạt được khuấy ở 30 °C trong 3 giờ. H_2O (175 mL), $CuBr_2$ (1,62 mL, 34,6 mmol), và oxon (255,5 g, 415,7 mmol) được thêm từng phần và dung dịch thu được màu vàng nhạt được khuấy thêm 3 giờ ở 30 °C. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nước (200 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, pH được điều chỉnh thành

8 bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và lớp chứa nước được tách chiết bằng điclomethan (200 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối (500 mL), làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được trộn với EtOAc (200 mL) và được lọc. Bánh rắn thu được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất (48 g, sản lượng 52 %) là chất rắn, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}BrN_3$, 253,0; m/z tìm được, 253,8 $[M+H]+$.

Chất trung gian 55: Etyl 3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: 3-xyclopropy-8-metyl-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyriđin. Hỗn hợp 7-bromo-3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 54, 48,0 g, 190 mmol), kali triflo(vinyl)borat (25,5 g, 190 mmol), kali phosphat (121,6 g, 573,1 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (16,1 g, 19,8 mmol) trong EtOH (720 mL) được khử khí và làm sạch bằng nitơ 3 lần và sau đó huyền phù được khuấy ở 85 °C trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thu được được lọc qua tấm bằng đất điatomit, và rửa bằng DCM (200 mL). Sản phẩm lọc được cô đặc, và được tinh chế bằng FCC (5 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (38,0 g, 80 %, độ tinh khiết 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}N_3$ 199,1; m/z tìm được, 200,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 3- xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin 7-cacbalđehyt. Kali osmat (2,44 g, 6,62 mmol) được thêm vào dung dịch 3-xyclopropyl-8- metyl-7-vinyl-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (33,0 g, 166 mmol), đioxan (825 mL) và H_2O (825 mL). Sau đó natri periođat (113,3 g, 530 mmol) được thêm vào và huyền phù được khuấy ở 30 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó pha loãng phần dư thu được bằng cách thêm H_2O

(200 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng DMC (200 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được nghiền nhỏ với bằng/hexan (50 ml/250 ml) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh (5 % EtOAc/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (20,9 g, 62 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; m/z tìm được, 202,0 $[M+H]^+$.

Bước C: (3-(((*Tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. 3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 19, 3,0 g, 15 mmol), tert-butylđimetyl ((2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl) oxy) silan (Chất trung gian 43, 6,9 g, 18 mmol), paladi (II) clorua (0,26 g, 1,5 mmol), kali cacbonat (6,2 g, 45 mmol) và tri-1-naphtylphosphin (0,93 g, 2,2 mmol) được nạp vào bình phản ứng. Bình được hút chân không và làm đầy lại bằng nitơ. THF (75 ml) được khử khí bằng argon, sau đó được thêm vào qua ống tiêm. Argon được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 1 phút, sau đó phản ứng được khuấy qua đêm trong khối đã được gia nhiệt trước ở 75 °C trong bình ngưng hồi lưu và nitơ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc qua tấm bằng đất điatomit và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (tải khô bằng silica gel, 0-5 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề được tiếp tục mà không cần phải tinh chế thêm (0,66 g, 10 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; m/z tìm được, 438,3 $[M+H]^+$. Phương pháp thay thế được sử dụng để điều chế (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) được minh họa bên dưới: 3-xyclopropyl-7-iođo-8-metyl- [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (Chất trung gian 162, 5,05 g, 16,9 mmol) trong 2-metyltetrahyđrofuran (60 mL) được làm nguội trong bể nước đá trong môi trường nitơ, thu được huyền phù. Thêm từng giọt dung dịch phức isopropylmagiê clorua liti clorua (1,3 M, 17 mL, 22 mmol) vào huyền phù và lấy phản ứng ra khỏi bể đá và để ấm đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. 3 - (((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylbenzalđehyt (Chất trung gian 163, 5,34 g, 20,2 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng qua ống tiêm sử dụng 2-metyltetrahyđrofuran (4 mL). Huyền phù được khuấy trong 2 giờ và trở thành dung dịch màu cam, sau đó được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong

điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DMC) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,99 g, sản lượng 81 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; m/z tìm được, 438,3 $[M+H]^+$.

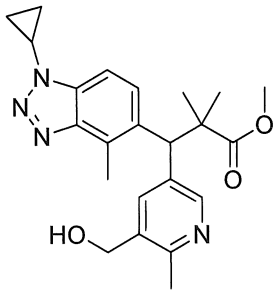
Bước D: (-7-(3-(((*Tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)clometyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinmetanol. Thionyl clorua (0,2 mL, 3 mmol) được thêm vào dung dịch (3 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)(3-xyclopropyl-8-metyl- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (0,59 g, 1,3 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (0,7 ml, 3,1 mmol) trong DCM (7 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (tải khô bằng silica gel, 0-50 % etyl axetat trong ete dầu mỏ, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (200 mg, 32 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{34}ClN_3OSi$, 455,2; m/z tìm được, 456,2 $[M+H]^+$.

Bước E: Metyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8 -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. ((1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (0,6 ml, 3,0 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)clometyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (267 mg, 0,585 mmol) trong DCM (3 ml). Inđi (III) bromua (114 mg, 0,322 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc trong luồng khí nitơ và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/EtOAc, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (197 mg, 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{43}N_3O_3Si$, 521,3; m/z tìm được, 522,3 $[M+H]^+$.

Bước F: Etyl 3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 0,5 ml, 0,5 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (197 mg, 0,38 mmol) trong THF (2 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tetrabutylamoni florua bổ sung (1 M trong THF, 0,1 ml, 0,1 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 3,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng etyl axetat.

Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (145 mg, 94 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z tìm được, 408,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 56: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(5- (hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: 1-xyclopropyl-4-metyl-5-vinyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol. Hỗn hợp 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (Chất trung gian 29, 17 g, 67,4 mmol), kali triflo(vinyl)borat (18,1 g, 135 mmol), kali phosphat (42,9 g, 202 mmol) , và $Pd(dppf)Cl_2$ (2,75 g, 3,37 mmol) được thêm vào bình, sau đó được hút chân không và châm đầy nitơ trở lại. 1,4-đioxan (170 ml) và nước (30 ml) được sục qua nitơ trong 10 phút, sau đó được thêm vào thuốc thử rắn. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100 °C trong bình ngưng hồi lưu và nitơ trong 4 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đất điatomit, rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc thu được, rửa sạch bằng nước muối, sau đó sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC (0-20 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm (2,1 g, 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}N_3$ 199,1; m/z tìm được, 200,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-cacbalđehyt. Kali osmat (2,22 g, 6,0 mmol) được thêm vào dung dịch 1-xyclopropyl-4-metyl-5-vinyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (30 g, 150 mmol), 1,4-đioxan (750 ml) và H_2O (750 ml). Sau đó natri periodat (103 g, 482 mmol) được thêm vào. Huyền phù được khuấy ở 25 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit, rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được rửa

bằng nước muối, được kết hợp, làm khô bằng Natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (10 - -30 % EtOAc/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề. Phần dư này sau đó được khuấy với hexan (100 ml) trong 2 giờ, lọc, và bánh lọc được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (21,2 g, 70 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; m/z tìm được, 201,9 $[M+H]^+$.

Bước C: (5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (1,6 M, 9 ml, 14 mmol) vào dung dịch 5-bromo-3-(((tert-butylđđimetylsilyl) oxy) metyl)-2-metylpyriđin (Chất trung gian 46, 4,05 g, 12,8 mmol) trong THF trong môi trường nitơ (95 ml) ở -78 °C trong nitơ được làm nguội đến -78 °C để điều chế hỗn hợp phản ứng litiat. Trong một bình riêng biệt, 1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-cacbalđehyt (2,81 g, 14 mmol) được trộn với THF (70 ml) và tạo thành huyền phù được khuấy và đun nóng để tạo thành dung dịch. Sau khi tất cả các chất rắn tan hết, dung dịch 1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó thêm vào hỗn hợp phản ứng litiat như luồng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được lấy ra khỏi bể -78 °C và để ấm đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (tải khô bằng silica gel, 0-5 % MeOH/DCM, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,96 g, 35 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{34}N_4O_2Si$, 438,2; m/z tìm được, 439,3 $[M+H]^+$.

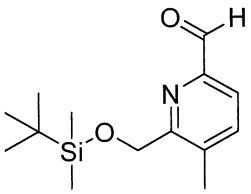
Bước D: Metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat.

Tricloaxetonitril (0,9 ml, 9 mmol) và DBU (0,15 g, 1 mmol) được thêm vào dung dịch (5-(((tert-butylđimetylsilyl) oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) metanol (1,91 g, 4,4 mmol) trong ACN (22 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (4,4 g, 22 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng, tiếp theo là triflometanesulfonamit (1,28 g, 4,6 mmol), và phản ứng là được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung

môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-50 % EtOAc/hexan, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề đã được tiếp tục mà không cần phải tinh chế thêm (1,5 g, 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{42}N_4O_3Si$, 522,3; m/z tìm được, 523,4 $[M+H]^+$.

Bước E: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 5,7 ml, 5,7 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-đimetyl-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (1,5 g, 2,9 mmol) và 3 giọt DMF trong THF (29 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (0,77 g, 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{28}N_4O_3$, 408,2; m/z tìm được, 409,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 – 8,28 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,39 – 1,23 (m, 10H).

Chất trung gian 57: 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt.



Bước A: Metyl 6-clo-3-metylpicolinat. Thionyl clorua (208 g, 1,75 mol) được thêm vào dung dịch axit 6-clo-3-metylpicolinic (200 g, 1,17 mol) trong metanol (300 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 65 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và thêm dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1 L). Lớp chứa nước được tách chiết hai lần bằng etyl axetat, thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu

đề là chất rắn màu nâu đen (210 g, 97 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H).

Bước B: (6-cloro-3-metylpyriđin-2-yl)metanol. Natri borohyđrua (257 g, 6,79 mol) được thêm vào dung dịch đang khuấy metyl 6-clo-3-metylpicolinat (210 g, 1,13 mol) trong THF (200 mL), và hỗn hợp được làm ấm đến 66 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và thêm từng giọt metanol (50 mL). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 66 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa và khuấy hỗn hợp hai pha trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Bước này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng nhạt (140 g, 78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,33(d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,07 – 7,05(d, J = 8 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 2,12 (s, 3 H).

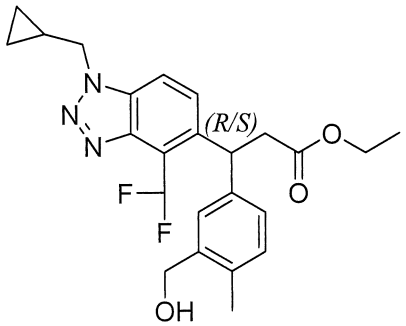
Bước C: 2-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -6-clo-3-metylpyriđin. TBSCl (36,8 g, 244 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy (6-clo-3-metylpyriđin-2-yl)metanol (35 g, 222 mmol) và imiđazol (30,2 g, 444 mmol) trong điclorometan (450 mL). Sau 16 giờ, điclometan (400 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa tuần tự bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành phần dư. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ (chứa 1 % trietylamin)/etyl axetat = 50:1 đến 5:1) rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất lỏng không màu (58 g, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 271,1; m/z tìm được, 271,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 0,87 (s, 9 H) 0,07 (s, 6 H).

Bước D: Metyl 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinat. Hỗn hợp chứa 2-(((tert-butylđmetylsilyl) oxy)metyl)-6-clo-3-metylpyriđn (65 g, 239 mmol), trietylamin (66,6 mL) và $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17,5 g, 23,9 mmol)) trong DMF (350 mL) và metanol (350 mL) được khuấy ở 80 °C trong môi trường khí cacbon monoxit 50 psi. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được hòa tan trong etyl axetat. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và các lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Bước này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (ete dầu mỏ- etyl axetat chứa 1 % trietylamin) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60 g, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 795 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 0,88 (s, 9 H) 0,07 (s, 6 H).

Bước E. 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt. Thêm từng giọt dung dịch DIBAL-H 1 M trong điclometan (264 mL, 264 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy gồm metyl 6-(((tert-butylđimetylsilyl) oxy)metyl) -5-metylpicolinat (68 g, 219 mmol) trong điclometan (1,5 L) với tốc độ duy trì nhiệt độ bên trong nhỏ hơn –60 °C. Sau 2 giờ, metanol (20 mL) được thêm vào và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Dung dịch kali natri tartrat chứa nước bão hòa (1 L) được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được tách chiết hai lần với điclometan thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch NaCl chứa nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ- etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (33,1 g, 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{23}NO_2Si$, 265,2; m/z tìm được, 266,1$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10,03 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 4,91 (s, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 0,90 (s, 9 H) 0,09 (s, 6 H).

Chất trung gian 58: etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat.



Bước A: 1-cloro-3-(điflometyl)-2-nitrobenzen. Đietylamino sulfurtriflorua (32,6 g, 202 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C (đá/nước) bao gồm 3-clo-2-nitrobenzalđehyt (15 g, 81 mmol) và điclometan (200 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ đồng thời làm nóng dần đến nhiệt độ phòng trước khi dập tắt bằng H_2O (200 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri

sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 20:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (12 g, 64 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 - 7,95 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,42 - 7,11 (m, 1H).

Bước B: *N*-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)-nitroanilin. 1-clo-3-(điflometyl)-2-nitrobenzen (2,0 g, 9,6 mmol) và xyclopropylmetanamin (10 mL) được thêm vào ống đậy kín 20 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội bằng nước (60 mL) và chiết tách bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,1 g, 90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}F_2N_2O_2$ 242,1, m/z tìm được 242,7 $[M+H]^+$.

Bước C: 4-bromo-*N*-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)-2-nitroanilin. N-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl) -2-nitroanilin (2,1 g, 8,7 mmol), NBS (1,54 g, 8,65 mmol), và DMF (10 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi dập tắt bằng nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,1 g, 68 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,79 (m, 2H), 6,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 1H), 0,28 - 0,18 (m, 2H), 0,05 - 0,04 (m, 2H).

Bước D: 4-bromo-N^1-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)benzen-1,2-điamin. Zn (3,4 g, 52 mmol) được thêm vào dung dịch (4-bromo-*N*-(điflometyl)-2-nitroanilin) (2,1 g, 6,5 mmol), NH_4 (5,6 g, 105 mmol) và THF (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (1X). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (1,8 g, 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}BrF_2N_2$ 290,0, m/z tìm được 292,8 $[M+H]^+$.

Bước E: 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. Thêm dung dịch $NaNO_2$ (5,7 g, 83 mmol) và H_2O (10 mL) vào hỗn hợp 0 °C (đá/nước) gồm 4-bromo-N^1-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)benzen-1,2-điamin (8,0 g, 27 mmol), 4-

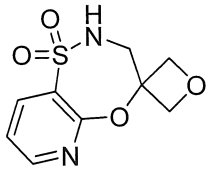
metylbenzen sulfonic axit hydrat (18,3 g, 96,2 mmol) và CH_3CN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ chứa nước (300 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (6,2 g, 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}BrF_2N_3$ 301,0, m/z tìm được 303,7 $[M+H]^+$.

Bước F: (*E*)-etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4- (điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (2,0 g, 6,6 mmol), (E)-etyl 3-(4,4, 5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) acrylat (3,0 g, 13 mmol), và Na_2CO_3 (1,4 g, 13 mmol) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn 100 mL và hỗn hợp thu được hòa tan trong 1,4-đioxan (30 mL) và H_2O (6 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (484 mg, 0,661 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt phòng, dập tắt bằng nước (60 mL), và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, = 20:1 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (2,0 g, 80 %) dưới dạng chất rắn màu đen. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{17}F_2N_3O_2$ 321,1, m/z tìm được 321,9 $[M+H]^+$.

Bước G: Chất trung gian etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. (*E*)-Etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl) -4- (điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl)acrylat (1,5 g, 4,7 mmol), (3 - (hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) axit boronic (2,3 g, 14 mmol), dung dịch nước KOH (5,6 mL, 1,0 M, 5,6 mmol), và 1,4-đioxan (20 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng clo(1,5-xyclooctađien)rhođi(I) đime (230 mg, 0,47 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi được dập tắt bằng H_2O (60 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo HPLC (dung môi rửa giải: MeCN/nước với 0,05 % NH_3, 3:7 đến 7:3, rửa giải građien). Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm

đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (510 mg, 24 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$ 443,20, m/z tìm được 444,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 - 7,75 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 1H), 5,01 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55 - 0,39 (m, 4H).

Chất trung gian 59: 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 3-(nitrometyl)oxetan-3-ol. Et_3N (0,5 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch bao gồm oxetan-3-one (10,0 g, 139 mmol) và $MeNO_2$ (25 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, rửa giải gradien 10: 1 đến 1: 1) để thu được hợp chất tiêu đề (15 g, 81 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,76 (s, 2H), 4,68 - 4,59 (m, 4H), 4,26 (s, 1H).

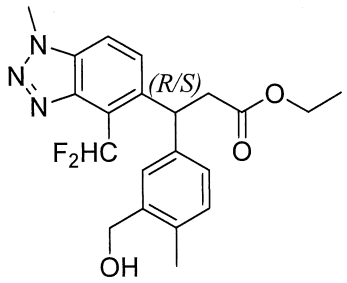
Bước B: 3-(aminometyl)oxetan-3-ol. Pd/C khô (1,0 g, 10 % khối lượng, 0,95 mmol) được thêm vào dung dịch 3 - (nitrometyl)oxetan-3-ol (10 g, 75 mmol) và etanol (50 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (1 atm) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng etanol (50 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm (8 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,52 (br s, 2H), 4,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,37 - 4,32 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,69 (s, 1H).

Bước C: 2-clo-*N*-((2-hyđroxyoxetan-3-yl)metyl) pyriđin-3-sulfonamit. 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua (10 g, 47 mmol) được thêm vào hỗn hợp 3-(aminometyl)oxetan-3-ol (7,3 g), K_2CO_3 (7,8 g, 56 mmol), THF (90 mL) và H_2O (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô

trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan bằng nước (30 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (7 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}ClN_2O_4S$, 278,01, m/z tìm được 279,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. t-BuOK (7,1 g, 63 mmol) được thêm vào dung dịch gồm có 2-clo-N - ((3- 3-hyđroxyoxetan)metyl) pyriđin-3-sulfonamit (6,5 g) và DMSO (24 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong khi đun nóng ở 95 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước (20 mL), axit hóa pH đến 4 bằng HCl 1 N và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 4). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng HPLC điều chế (chất rửa giải: CH_3CN/H_2O với 0,225 % HCOOH, 1:99 đến 1:4 rửa giải građien) để thu được sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (20 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (2,1 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}N_2O_4S$ 242,0, m/z tìm được 243,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 2,0, 4,9 Hz, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,16 (dd, J = 2,0, 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 1H), 4,40 (s, 4H), 3,90 - 3,77 (m, 2H).

Chất trung gian 60: etyl 3-(4-điflometyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat.



Bước A: 3-(điflometyl)-*N*-metyl-2-nitroanilin. 1-clo-3-(điflometyl)-2-nitrobenzen (9,0 g, 43 mmol) và metanamin (30 mL, độ tinh khiết 33 % trong etanol)) được thêm vào ống đậy kín 100 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở 70 °C trong 16 giờ được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề

(10 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

Bước B: 4-bromo-3-(điflometyl)-*N*-metyl-2-nitroanilin NBS (8,8 g, 49 mmol) được thêm vào dung dịch 3-(điflometyl)-*N*-metyl-2-nitroanilin (10,0 g, 240 mmol) trong DMF (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi được đổ vào nước (300 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (13 g, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (br s, 2H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,63 (br s, 1H), 2,91 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

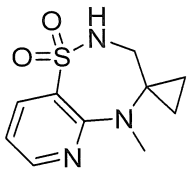
Bước C: 4-bromo-3-(điflometoxy)-N^1-metylbenzen-1,2-điamin. Zn (22,3 g, 341 mmol) được thêm vào dung dịch 4-bromo-3-(điflometyl)-*N*-metyl-2-nitroanilin (12,0 g, 42,7 mmol), NH_4Cl (36,5 g, 682 mmol) và THF (300 mL). Hỗn hợp thu được phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (200 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat = 50:1 đến 10:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (9,5 g, 89 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,40 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 3H).

Bước D: 5-bromo-4-(điflometyl)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol. Thêm dung dịch gồm có $NaNO_2$ (7,4 g, 0,11 mol) và H_2O (20 mL) vào hỗn hợp 0 °C (đá/nước) gồm 4-bromo-3-(điflometyl)-*N*^{1}-metylbenzen-1,2-điamin (9,0 g, 36 mmol), *p*-toluenesulfonic axit monohyđrat (23,9 g, 126 mmol) và CH_3CN (300 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat. Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,0 g, 47 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H).

Bước E: (*E*)-etyl 3-(4-(điflolmetyl)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. 5-bromo-4-(điflometyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (3,2 g, 12 mmol), (E)-etyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) acrylat (5,5 g, 24 mmol), và Na_2CO_3 (3,9 g, 37 mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (100 mL) và H_2O (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí nitơ trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (0,89 g, 1,2 mmol). Hỗn hợp được sục khí nitơ trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ trong môi trường nitơ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 1:2) để thu được hợp chất tiêu đề (2,3 g, 93 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{13}F_2N_3O_2$, 281,1 m/z 281,9.

Bước F: Etyl 3-(4-điflometyl)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. (*E*)-Etyl 3-(4-(điflometyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (500 mg, 1,78 mmol), (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic axit (885 mg, 5,33 mmol), và KOH (1,8 mL, 1 M, 1,8 mmol) chứa nước được thêm vào ống đậy kín và hỗn hợp thu được được hòa tan trong 1,4-đioxan (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 20 phút và sau đó được xử lý bằng$[Rh(cod)Cl]_2$ (88 mg, 0,18 mmol). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường Ar. Huyền phù được lọc và sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat = 10:1 đến 0:1, điclometan/metanol, 20:1, đồng đẳng) để tạo hợp chất tiêu đề (378,7 mg, 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$, 403,17 m/z tìm được, 404,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 61: 5'- metyl-2',3'-đihyđro-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: *tert*-butyl (1-cacbamoylxyclopropyl)cacbamat. Pyriđin (11,8 g, 149 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp gồm 1-((tertbutoxycacbonyl)amino)axit xyclopropancacboxylic (50,0 g, 248 mmol), Boc_2O (70,5 g, 323 mmol), NH_4HCO_3 (24,6 g, 311 mmol), và MeCN (500 mL) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (100 mL), được điều chỉnh pH đến 7 bằng HCl 1 N, và sau đó hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (40,1 g, sản lượng 80 %), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,42 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 1,61 - 1,56 (m, 2H), 1,46 - 1,45 (m, 9H), 1,09 - 0,98 (m, 2H).

Bước B: *tert*-butyl (1-xyanoxyclopropyl)cacbamat. TFAA (47,3 g, 225 mmol) được thêm từng giọt vào *tert*-butyl (1-cacbamoylxyclopropyl)cacbamat (30,0 g, 150 mmol), trietylamin (62,7 g, 450 mmol), và điclomethan (180 mL) trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 5: 1, rửa giải, 1:0 đến 5:1, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (22,5 g, 82,3 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (br s, 1H), 2,63 (s, 9H), 1,28 (s, 2H), 1,24 - 1,20 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 1H).

Bước C: *tert*-Butyl (1-xyanoxyclopropyl)(metyl)cacbamat. Natri hyđrua trong dầu khoáng (15,0 g, độ tinh khiết 60 %, 375 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch *tert*-butyl 0 °C (đá/nước)(1-xyanoxyclopropyl)cacbamat (22,5 g, 123 mmol) và THF (150 mL). Hỗn hợp thu được được xử lý bằng iođometan (34,7 g, 244 mmol) bằng cách thêm từng giọt ở 0 °C và sau đó khuấy trong 12 giờ và làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng trước khi dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (23,0 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,90 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,27 - 1,26 (m, 2H), 0,86 - 0,82 (m, 2H).

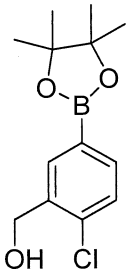
Bước D: *tert*-Butyl (1-(aminometyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat. Raney Ni (2 g) được thêm vào bình có đáy tròn 1 L chứa hỗn hợp tert-butyl (1-xyanoxyclopropyl)(metyl)cacbamat (23 g), metanol (200 mL) và 25 % NH_3 chứa nước (aq) nước (5 mL) trong Ar. Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằngđất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm (25 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,86 (br s, 3H), 1,84 - 1,80 (m, 2H), 1,44 (br s, 9H), 1,23 - 1,22 (m, 2H), 0,85 - 0,81 (m, 2H).

Bước E: *tert*-Butyl (1-((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat. Thêm từng giọt dung dịch 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (20 g, 94 mmol) và THF (50 mL) vào hỗn hợp 0 °C tert-butyl (1-(aminometyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat (20 g), K_2CO_3 (20,0 g, 145 mmol), THF (150 mL), và H_2O (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ và làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (30 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{15}H_{22}N_3O_4S$, 375,1 m/z tìm được, 398,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,83 (br s, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,85 - 0,78 (m, 2H).

Bước F: 2-clo-*N*-((1-(metylamino)xyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. TFA (30,0 mL, 433 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C của tert-butyl (1 - ((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat (35 g) và điclometan (100 mL). Dung dịch được khuấy trong 2 giờ được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (30 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): Được tính cho $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,1, m/z tìm được 275,9 $[M+H]^+$.

Bước G: 5'-metyl-3',5'-đihyđro-2'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit. DIPEA (30,0 mL, 172 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-clo-*N*-((1-(metylamino)xyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (10 g) và DMSO (60 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 160 °C trong 2 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (200 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thu được được trộn với etyl axetat: ete dầu hỏa (1:10, 80 mL). Huyền phù được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat: ete dầu hỏa (1: 30, 30 mL) trước khi được làm khô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất tiêu đề (3,58 g, 41 %). MS (ESI): khối lượng được tính Đối với $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,1; m/z được tìm được, 240,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,19 (m, 1H), 8,15 - 7,79 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 3,32 - 3,06 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 0,99 - 0,57 (m, 4H).

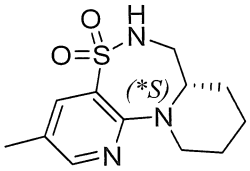
Chất trung gian 62: (2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol.



(5-bromo-2-clophenyl)metanol (15,0 g, 67,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (27,5 g, 108 mmol), KOAc (19,9 g, 203 mmol), và 1,4-đioxan (100 mL) được thêm vào bình đáy tròn 250 mL trong môi trường N_2. Hỗn được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (4,96 g, 6,07 mmol). Hỗn hợp được sục khí với N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được đun nóng đến 100 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được lọc, và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm, được tinh chế bằng HPLC điều chế (dung môi rửa giải: CH_3CN/H_2O và H_2O với 0,04 % NH, 1:5 đến 1:1 rửa giải građien) để

thu được sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), hỗn hợp được làm đông bằng đá khô/axeton rồi làm đông khô để tạo hợp chất tiêu đề (6,8 g) có dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng (6,8 g) còn được tinh chế thêm bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1 đến 0:1) để tạo hợp chất tiêu đề (4,0 g, 22 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{18}BClO_3$ 268,1, m/z tìm được 251,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H).

Chất trung gian 63: (*S**)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (7,6 mL, 48 mmol) được thêm từng giọt vào bình ba cổ đáy tròn 100 mL có chứa dung dịch 0 °C 2-clo-5-metylpyriđin-3-amin (5,0 g, 35 mmol) và axetonitril (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút trước khi thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit (6,3 mL, 53 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ nữa. Đồng (I) clorua (5,5 g, 56 mmol) và axit axetic (50 mL) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 250 mL. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến 0 °C, sục khí SO2 (> 1,3 M) ở 0 °C trong 1 giờ, và sau đó được xử lý bằng dung dịch 2-clo-5-metylpyriđin-3-diazonium tetrafluoroborat ở trên bằng cách bổ sung từng giọt ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ và làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, rửa bằng nước (2X), làm khô trên natri sunfat và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 10: 1, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (3 g, 38 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Bước B: tert-butyl 2-(((2-clo-5-metylpyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua (2,5 g, 11 mmol) và THF

(10 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 0 °C tert-butyl 2- (aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (2,5 g, 12 mmol), K_2CO_3 (2,5 g, 18 mmol), THF (10 mL) và H_2O (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ và làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (100 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (3,5 g, 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{26}ClN_3O_4S$ 403,1, tìm được 426,0 $[M+Na]^+$.

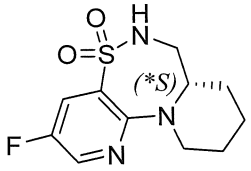
Bước C: 2-clo-5-metyl-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3sulfonamit. TEA (5,0 mL, 72 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C *tert*-butyl 2-((2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat (3,5 g, 8,7 mmol) và điclometan (20 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 12 giờ được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,1 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{18}ClN_3O_2S$ 303,1, tìm được 303,9 $[M+H]^+$.

Bước D: 3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (8,0 mL, 46 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 5-metyl-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3-sulfonamit (3,0 g) và DMSO (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy và đun nóng ở 160 °C trong 2 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (200 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, làm khô trên natri sunfat và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 3: 1, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,6 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{17}N_3O_2S$ 267,1, m/z tìm được 267,9 $[M+H]^+$.

Bước E: (*S**)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hỗn hợp đồng phân 3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo [2,1-*d*: 2',3'-*f*][1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (1,6 g, 6,0 mmol) đã phân tách được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: AD 250 mm x 50 mm, pha động: CO_2 40 %, EtOH 40 % và H_2O có $NH_3$0,1 %) để thu được 2 đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (370 mg) đã được đặt ký hiệu **S*: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,07 (m,

1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,72 - 1,49 (m, 6H).

Chất trung gian 64: (*S**)-3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: 2-cloro-5-flopyriđin-3-amin. Fe (15,2 g, 240 mmol) được thêm vào các phần dung dịch 2-clo -5-flo-3-nitropyriđin (12 g, 240 mmol) và HOAc (200 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong 0,5 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tái huyền phù trong etyl axetat (100 mL), huyền phù thu được được lọc qua tấm Celite®, và tấm này được rửa bằng etyl axetat (20 mL). Dung dịch lọc được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm (11 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_4ClFN_2$ 146,0, tìm được 146,8 $[M+H]^+$.

Bước B: 2-clo-5-flopyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (59,2 mL, 380 mmol) được thêm từng giọt vào bình ba cổ đáy tròn 1 mL có chứa hỗn hợp 0 °C 2-clo-5-flopyriđin-3-amin (40,0 g, 273 mmol) và axetonitril (300 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút trước khi thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit (48,8 mL, 410 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ nữa. Đồng (I) clorua (30,3 g, 303 mmol) và axit axetic (100 mL) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 1 L. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến 0 °C, sục khí SO_2 (> 1,3 M) ở 0 °C trong 1 giờ, và sau đó được thêm dung dịch 2-clo-5-flopyriđin-3-điazoni tetrafloborat ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ và làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, rửa bằng nước (2X), nước muối (1X), làm khô trên natri

sunfat và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 9: 1, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (30 %).

Bước C: tert-butyl 2-(((2-clo-5-flopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 2- (aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (30,7 g, 143 mmol) và THF (100 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 0 °C bao gồm 2-clo-5-flopyriđin -3-sulfonyl clorua (30 g), K_2CO_3 (28,8 g, 208 mmol), THF (100 mL) và H_2O (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ và làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (80 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, làm khô trên natri sunfat và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 5: 1, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (35 g, 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}ClFN_3O_4S$ 407,1, m/z tìm được 308,1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

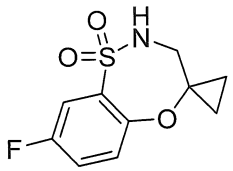
Bước D: 2-clo-5-flo-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3sulfonamit. TEA (40 mL) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl 2-((2-clo-5-flopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat (23,0 g, 56,4 mmol) và điclometan (80 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (17 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}ClFN_3O_2S$ 307,1, m/z tìm được 308,0 $[M+H]^+$.

Bước E: 3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (50,0 mL, 287 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-clo-5-flo-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3-sulfonamit (17 g) và DMSO (150 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 160 °C trong 2 giờ, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (200 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, làm khô trên natri sunfat và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 1: 0 đến 3: 1, gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (11 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, 271,1, m/z tìm được 271,9 $[M+H]^+$.

Bước F: (*S**)-3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hỗn hợp đồng phân 3-flo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-

đipyriđo[2,1-d: 2 ',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (11 g, 40 mmol) đã phân tách được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (AS 250 mm x 50 mm, pha động: 30 % CO_2, 30 % EtOH và H_2O có 0,1 % NH_3) để thu được 2 đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (5,2 g) đã được đặt ký hiệu **S*. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, m/z tìm được 272,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,47 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 6H).

Chất trung gian 65: 8-flo-2,3-đihyđrospiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,1'-xyclopropan] 1',1'-đioxit.

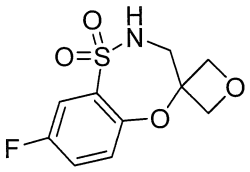


Bước A: 2,5-điflo-*N*-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)benzenesulfonamit. Trong bình cầu đáy tròn 250 mL được thêm 1-(aminometyl))xyclopropanol (3,1 g, 35 mmol), THF (90 mL) và nước (21 mL). Hỗn hợp này được thêm kali cacbonat (3,9 g, 28 mmol) và 2,5-điflobenzenesulfonyl clorua (5,0 g, 23 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng (r.t.) trong 18 giờ. hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat/nước và lớp chứa nước được tách chiết một lần nữa bằng etyl axetat. Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat, 0:1 đến 1:0, rửa giải građien) thu được sản phẩm tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}F_2NO_3S$ 263,0, m/z tìm được 264,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 8-flo-2,3-đihyđrospiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,1'-xyclopropan] 1',1'-đioxit. 2,5-điflo-N-((1-hyđroxyxyclopropyl) metyl) benzensulfonamit (938 mg, 3,6 mmol), kali cacbonat (3,5 mL, 10,5 mmol, dung dịch 3 M trong nước) và DMSO (15 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn 100 mL. Đun nóng phản ứng đến 90 °C và khuấy trong 20 h. Làm nguội phản ứng, giảm thể tích còn một nửa, đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (5X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột

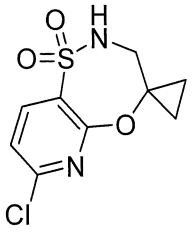
nhanh(dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (365 mg, 42 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}FNO_3S$ 243,0, m/z tìm được 243,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 66: 8-flo-2,3-đihyđrospiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (820 mg, 34 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 65 trong đó 3-(aminometyl) oxetan-3-ol được sử dụng thay vì 1- (aminometyl))xyclopropanol ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}FNO_4S$ 259,0, m/z được tìm thấy là 260,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,95 (d, J = 5,7 Hz, 2H).

Chất trung gian 67: 7'- clo-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



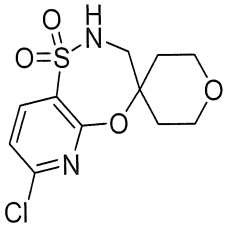
Bước A: 2,6-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua. $SOCl_2$ (365 g, 3,07 mol) được thêm từng giọt vào H_2O (1,6 L) được làm lạnh đến 0-5 °C và được khuấy ở 0-15 °C trong 16 giờ. Thêm vào bình thứ hai 2,6-đicloropyriđin-3-amin (100 g, 613 mmol) và HCl (745 g, 7,36 mol, độ tinh khiết 36 %). Hỗn hợp này được thêm dung dịch $NaNO_2$(50,8 g, 736 mmol) trong ở H_2O ở 0 °C. Sau đó, huyền phù màu cam được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ. CuCl (6,07 g, 61,3 mmol) được thêm vào bình thứ nhất, sau đó bổ sung ngay từng giọt huyền phù từ bình

thứ hai ở 0-5 °C. Huyền phù được khuấy ở 0 -5 °C trong 1 giờ. Phản ứng được tách chiết bằng EtOAc (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được rửa bằng nước muối, được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được khuấy trong ete dầu mỏ (300 mL) trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng ete dầu mỏ (50 mL). Bánh được làm khô trong chân không để tạo sản phẩm mong muốn (94,1 g, hiệu suất 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_2Cl_3NO_2S$ 244,9, m/z tìm được 297,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Bước B: 2,6-điclo-*N*-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. Thêm từng giọt vào hỗn hợp 1- (aminometyl) xyclopropan-1-ol (18,5 g, 212 mmol) và K_2CO_3 (42,0 g, 304,2 mmol) trong THF (500 mL) và H_2O (150 mL), 2,6-điclopyriđine-3-sulfonyl clorua (50,0 g, 202 mmol) trong THF (150 mL) trong khi giữ nhiệt độ phản ứng trong khoảng 0-5 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 16 giờ theo sau là bước tách chiết huyền phù bằng EtOAc (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (1X) làm khô bằng natri sunfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/ete dầu hỏa, 0:1 đến 1:3, rửa giảigrađien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (63,1 g, 86,9 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$ 296,0, m/z tìm được 296,9 $[M+H]^+$.

Bước C: 7'- clo-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. K_2CO_3 (71,8 g, 519 mmol) được thêm vào dung dịch 2,6-điclo-N - ((1-hyđroxyxyclopropyl) metyl) pyriđin-3-sulfonamit (61,3 g, 173 mmol) trong DMSO (1,2 L). Huyền phù màu vàng được khuấy ở 0 60 °C trong 4 giờ. Phản ứng được đổ vào nước (3 L) và tách chiết bằng EtOAc (3X). Sự tách chiết này thu được một số phần được kết hợp, rửa với bằng nước (2X) và nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế (dung môi rửa giải: MeCN/nước (0,1 %TFA), 1:9 to 2:3, rửa giải građien građien) to afford the title compound (18,5 g, 40,0 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{19}ClN_2O_3S$ 260,0, m/z tìm được 261,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 68: 7'- clo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



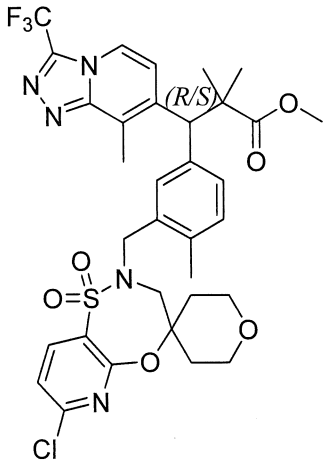
Bước A: 4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-4-cacbonitril. TMSCN (49,5 g, 499 mmol) sau đó là $BF_3.Et_2O$ (74,4 g, 524 mmol) được thêm vào dung dịch tetrahyđro-4*H*-4-one (50,0 g, 499 mmol) trong THF (1,5 L). Nhiệt độ bên trong của phản ứng được duy trì dưới 10 °C trong khi bổ sung $BF_3.Et_2O$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1,5 L) và được tách chiết bằng EtOAc. Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, rửa với bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/ete dầu hỏa, 0:1 đến 3:7, rửa giảigrađien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (56,4 g, 88,8 %).

Bước B: 4-(aminometyl)tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol. Dung dịch LAH (19,0 g, 487 mmol) trong THF (500 mL) ở 0 °C trong môi trường N_2 được thêm từng giọt 4-hyđroxytetrahyđropyran-4-cacbonitril (56,4 g, 443 mmol) trong THF (100 mL). Phản ứng được làm ấm đến 20 °C sau đó thêm H_2O (19 mL), 15 % NaOH (19 mL) và H_2O (19 mL). Phản ứng được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (43,6 g, 74,9 %), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước C. 2,6-điclo-N-(4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. Thêm từng giọt vào hỗn hợp 4- (aminometyl)tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (30,0 g, 229 mmol) và K_2CO_3 (45,2 g, 327 mmol) trong THF (300 mL) và H_2O (90 mL), 2,6-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua (63,1 g, 217 mmol) trong THF (90 mL) giữ nhiệt độ bên trong trong khoảng 0 °C đến 5 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15 °C trong 13 giờ. Huyền phù được đổ vào nước (200 mL) và tách chiết bằng EtOAc (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, rửa với bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/ete dầu hỏa, 0:1 đến 3:7, rửa giảigrađien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (45,4 g, 58,0 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_4S$ 340,0, m/z tìm được 341,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 7'- clo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. *t*-BuOK (4,80 g, 42,8 mmol) được thêm vào dung dịch ((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (14,6 g, 42,8 mmol) trong THF (300 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10 °C trong 1,5 giờ. Huyền phù được đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng EtOAc (5X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, rửa với bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm được rửa. Phần dư được khuấy trong 30 mL hỗn hợp ete dầu mỏ: etyl axetat (3: 1, 50 mL) trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc bỏ và bánh được rửa bằng ete dầu hỏa và etyl axetat (5: 1, 20 mL) và làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (10,7 g, 48,4 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}ClN_2O_4S$ 304,0, m/z tìm được 304,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H) 8,17 (d, J = 8,0, 1H) 7,5 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 3,75 (m, 2H) 3,62 (d, J = 11,3 Hz, 2H) 3,53 (s, 2H) 1,64 (m, 4H)

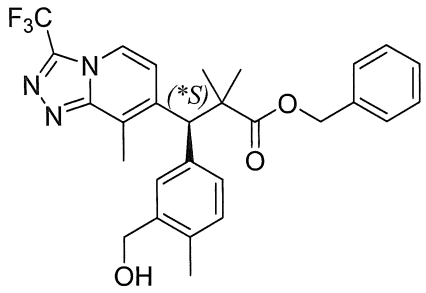
Chất trung gian 69: Metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiropyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (760 mg, 73 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 11 trong đó metyl 3-(3-(hyđroxy metyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl- 3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48) được sử dụng thay cho etyl 3-(1- (xiclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ

11, bước A) và 7'-clo-2,2 ', 3,3 ', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 68) đã được sử dụng thay thế (*S)-7a-metyl-6,7,7a, 8,9,19-hexahyđropyrido[2,3-*f*] pyrollo [2,1-d] [1,2,5] tiađiazepin 5,5- đioxit (Chất trung gian 39) ở bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; m/z tìm được, 722,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 6H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

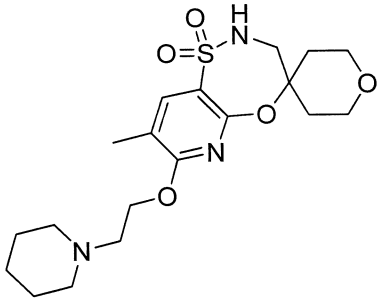
Chất trung gian 71: Benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: Axit (*S) 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. LiOH 1 M trong nước (42 mL) được thêm vào dung dịch metyl (*S)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyridin-7-yl) propanoat (Chất trung gian 145, 2,64 g, 5,9 mmol) trong hỗn hợp 1: 1 gồm metanol (24 mL) và THF (24 mL). Hỗn hợp được đun nóng ở 60 °C trong 18 giờ, để nguội và điều chỉnh pH đến ~ 5 bằng HCl 1 M. Chất kết tủa thu được thu thập và rửa bằng nước. Sản phẩm lọc chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (4X) trong một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Kết tủa và phần dư từ quá trình tách chiết được kết hợp để thu được hợp chất tiêu đề (2,48 g, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 6H).

Bước B: benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. (*S) -3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) axit propanoic (500 mg, 1,19 mmol), kali cacbonat (410 mg, 2,97 mmol) và axetonitril (5,0 mL) được cho vào bình trong môi trường N_2. Sau khi khuấy trong 5 phút, benzyl bromua (0,17 mL, 1,43 mmol) được thêm vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở tốc độ r.t. thêm 24 giờ. Phản ứng được đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (540 mg, 89 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; m/z tìm được, 512,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 7H), 5,09 - 5,00 (m, 2H), 4,87 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Chất trung gian 72: 8'- metyl-7-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



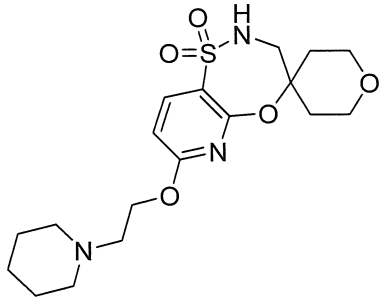
Bước A: 6- bromo-2-clo-*N*-(4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit. Dung dịch 4-(aminometyl) tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (14,0 g, 83,5 mmol) trong THF: H_2O (230 mL, 4: 1) được làm nguội đến 0 °C và K_2CO_3 (26,2 g, 189 mmol)) đã được thêm các phần vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 6-bromo-2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua (23,1 g, 75,7 mmol). Hỗn hợp này thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ trước khi được đổ vào nước (80 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được

cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (27,8 g). 6MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$, 399,7 m/z tìm được, 400,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 4H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, J = 13,0 Hz, 2H).

Bước B: 7'-bromo-8'- metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. t-BuOK (7,91 g, 70,5 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 6-bromo-2-clo-*N* - ((4-hyđroxytetrahyđro)-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (14,1 g, 35,2 g) và DMSO (110 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong 2 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (60 mL), hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1 N (100 mL) đến pH = 6, và huyền phù được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa (60 mL) trước khi sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm (10,08 g, 79 %). Sản phẩm (8,28 g) được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột YMC Triart C18, 250 mm x 50 mm x 7 µm; dung môi rửa giải: 10 % đến 40 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (7,13 g, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$, 363,2 m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,61 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3 H), 1,69 - 1,55 (m, 4H).

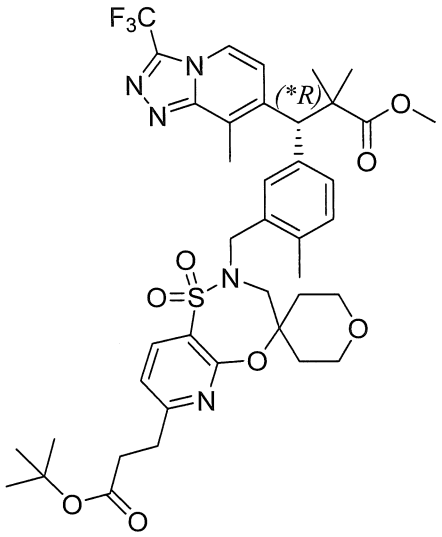
Bước C: 8'- metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol) được thêm vào hỗn hợp 7'-bromo-8'-metyl-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2, 3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (2,5 g, 6,9 mmol), 2-(pyroliđin-1-yl)etanol (2,67 g, 20,7 mmol), chất tiền xúc tác JosiPhos G3 (0,64 g, 0,70 mmol), và DMA (30 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 95 °C trong 16 giờ trước khi được dập tắt bằng H_2O và tách chiết bằng etyl axetat (2X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 0:1, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (2,1 g, 69,5 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{19}H_{29}N_3O_5S$, 411,5 m/z tìm được, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,66 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,60 (s, 4H), 1,51 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,33 (m, 2H).

Chất trung gian 73: 7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



NaH (558 mg, 13,9 mmol) được thêm vào dung dịch 2-piperiđin-1-yl)etan-1-ol (2,00 mL, 14,9 mmol) trong DMSO (20 mL), được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và được khuấy thêm 45 phút. 7'-clo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b] [1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (1,00 g, 3,28 mmol, chất trung gian 68) sau đó được thêm vào dưới dạng chất rắn trong một phần và phản ứng được khuấy thêm trong 15 giờ. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa và pH được điều chỉnh về khoảng 7 bằng dung dịch Hcl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (5X) thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (1X), làm khô bằng natri sunfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol; 1:0 đến 9:1, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (1,00 g, 77 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}N_3O_5S$, 397,2 m/z tìm được, 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 -3,78 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 4H), 1,52 - 1,45 (m, 4H), 1,41 - 1,33 (m, 2H).

Chất trung gian 74: (*R)-metyl 3-(3-((7''-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



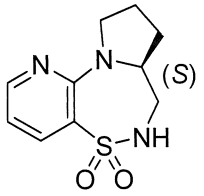
Bước A: (*E*)-*tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)acrylat. *tert*-butyl acrylat (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(đi-*tert*-butylphosphino)biphenyl (85,5 mg, 0,287 mmol) và Et_3N (580 mg, 5,73 mmol) được thêm vào dung dịch 7'-bromo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (1,00 g, 2,86 mmol) và DMF (18 mL). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 3 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được xử lý bằng NH_4Cl bão hòa (7 mL) và dung dịch thu được được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat = 10:1 đến 1:1). 1 đến 1: 5, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (805 mg, 71 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{24}N_2O_6S$, 396,1 m/z tìm được, 396,9 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoat. (E)-*tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)acrylat (805 mg, 2,03 mmol), MeOH (10 mL), và Pd/C khô (200 mg, 10 % khối lượng, 0,189 mmol) được thêm vào chai hydro hóa 75 mL. Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường H_2 (50 psi). Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng MeOH (20 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete

dầu mỏ/ etyl axetat = 10:1 đến 1:5, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (780,5 mg). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{26}N_2O_6S$, 398,1 m/z tìm được, 399,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,10 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 9,78 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 10,76 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,97 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,97 Hz, 2H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,34 (s, 9H).

Bước C: (*R)-metyl 3-(3-((7''-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. DIAD (2,33 g, 11,5 mmol) được thêm vào dung dịch (*R)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl) propanoat (Chất trung gian 141, 2,5 g, 5,7 mmol), *tert*-butyl 3- (1',1'-đioxiđo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]-7'-yl)propanoat (2,75 g, 6,90 mmol), PPh_3 (3,02 g, 11,5 mmol) và THF (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, rửa giải gradien 10: 1 đến 1: 1) để thu được hợp chất tiêu đề (6,1 g, 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$, 815,32 m/z tìm được, 816,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,09 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,54 - 4,24 (m, 2H), 3,76 (d, J = 9,05 Hz, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 6H), 2,99 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,36 (s, 12H), 1,29 (s, 3H).

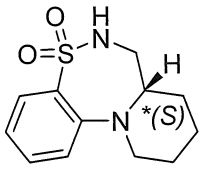
Chất trung gian 75: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (4,3 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 4 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (*S*) -2-(aminometyl)pyroliđin-1-cacboxylat thay vì *tert*-butyl(*R*)-2-(aminometyl)pyroliđin -1-

cacboxylat ở Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,1; m/z tìm được, 240,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 76: (**S*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



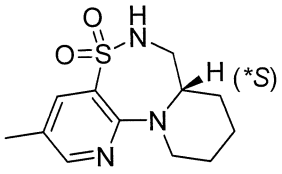
Bước A: *tert*-butyl 2-(((2-flophenyl) sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (15 g, 77 mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp *tert*-butyl 2-(aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (17 g, 81 mmol) và kali cacbonat (13 g, 93 mmol) trong THF (150 mL) và nước (38 mL). Sau 16 giờ, natri sulfat được thêm vào và huyền phù được lọc qua đất điatomit. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (28 g, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,61–7,53 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,88 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,34 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 1,69–1,52 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,41–1,33 (m, 2H).

Bước B: 2-flo-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)benzenesulfonamit hyđroclorua. *tert*-butyl 2-(((2-flophenyl)sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat (24 g, 64 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp HCl 4 M trong metanol (81 mL, 320 mmol). Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (19,9 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26–9,05 (m, 2H), 8,38 (br t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77–7,70 (m, 1H), 7,51–7,38 (m, 2H), 3,24–3,16 (m, 2H), 3,10–2,98 (m, 2H), 2,87–2,73 (m, 1H), 1,88–1,56 (m, 4H), 1,40 (br s, 2H).

Bước C: (**S*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Phản ứng bên dưới được thực hiện ba lần ở hai quy mô khác nhau: hai lần sử dụng 5 g 2-flo-*N*- (piperiđin-2-ylmetyl) benzensulfonamit hyđroclorua và một lần sử dụng 13,2 g. Chi tiết phản ứng có quy mô 13,2 g được đề xuất. Dung dịch chứa 2-flo-*N*- (piperiđin-2-

ylmetyl)benzensulfonamit hyđroclorua (13,2 g, 42,7 mmol), DIPEA (27,6 g, 214 mmol) và DMSO (240 mL) được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua dung dịch trong 5 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến 160 °C. Sau 6 giờ, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được làm nguội được kết hợp với hai hỗn hợp phản ứng bổ sung được đề cập ở trên để xử lý tiếp. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Chiết xuất hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được trộn với hỗn hợp ete dầu mỏ và etyl axetat (4:1, 40 mL) để tạo thành huyền phù. Chất rắn được phân lập bằng cách lọc và sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất tiêu đề là hỗn hợp các chất đối quang (5,73 g). Hỗn hợp các đồng phân được tách bởi SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralcel OD-H 5 µm 3 x 25 cm; pha động: Metanol 25 %, CO_2 75 % với *i*$PrNH_2$0,3 %) để tạo hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (2,16 g) đã được đặt ký hiệu (**S*): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,79–7,69 (m, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,42–7,35 (m, 1H), 7,19–7,14 (m, 1H), 7,03–6,96 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,52–3,33 (m, 3H), 3,10–2,98 (m, 1H), 1,74–1,51 (m, 6H).

Chất trung gian 77: (* *S*)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



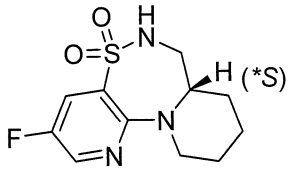
Bước A: 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (7,6 mL, 48 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-clo-5-metylpyriđin-3-amin (5,0 g, 35 mmol) trong axetonitril (30 mL) ở 0 °C. Sau 10 phút, *tert*-butyl nitrit (6,3 mL, 53 mmol) được bổ sung theo từng giọt. Sau 1 giờ, dung dịch này được thêm vào hỗn hợp đồng clorua (5,5 g, 56 mmol) và axit axetic (50 mL) đã được khử khí bằng cách sục SO_2 qua nó trong 1 giờ ở 0 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và sau đó dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa được thêm vào. Sau 20 phút, phần chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat và các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng

sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (3 g, 38 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,27– 8,19 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Bước B: 3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hợp chất tiêu đề (1,6 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như đã mô tả cách điều chế ở Chất trung gian 76 bằng cách sử dụng 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua thay vì 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua ở Bước A và TFA trong điclometan thay vì HCl 4 M trong metanol ở Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z tìm được, 267,9 [M+H]+.

Bước C: (* *S*)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hỗn hợp đồng phân 3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*: 2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit từ Bước B được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD 10 µm 5 x 25 cm; pha động: 40 % metanol, 60 % CO_2, với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (370 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z tìm được, 268,0 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11–8,07 (m, 1H), 8,05–7,99 (m, 1H), 7,72–7,66 (m, 1H), 4,19–4,06 (m, 2H), 3,47–3,38 (m, 1H), 3,32–3,24 (m, 1H), 3,19–3,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,72–1,49 (m, 6H).

Chất trung gian 78: (*S**)-3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



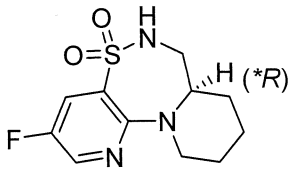
Bước A: 2-cloro-5-flopyriđin-3-amin. Fe (15 g, 240 mmol) được thêm vào các phần dung dịch 2-clo-5-flo-3-3-nitropyriđin (12 g, 240 mmol) và axit axetic (200 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến 80 °C. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tái huyền phù trong etyl axetat và huyền phù được lọc qua một tấm đất điatomit. Sản phẩm lọc được xử lý đến pH trung tính bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat và những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được

làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (11 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_5H_4ClFN_2$, 146,0; m/z tìm được, 146,8 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hợp chất tiêu đề (11 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 77 bằng cách sử dụng 2-clo-5-flopyriđin-3-amin thay cho 2-clo-5-metylpyriđin-3-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z tìm được, 271,9 $[M+H]^+$.

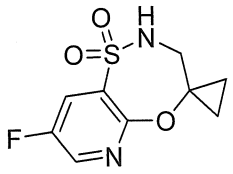
Bước C: (*S**)-3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hỗn hợp đồng phân 3-flo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*: 2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit được điều chế từ Bước B được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AS 10 µm 5 x 25 cm; pha động: 30 % metanol, 70 % CO_2, với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (5,22 g) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z tìm được, 272,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,86–7,74 (m, 1H), 4,20–4,08 (m, 2H), 3,47 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,30–3,22 (m, 1H), 3,21–3,11 (m, 1H), 1,71–1,48 (m, 6H).

Chất trung gian 79: (*R**)-3-flo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



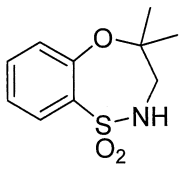
Đồng phân rửa giải thứ hai (4,95 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 78 được chỉ định (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z tìm được, 272,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,26–8,19 (m, 1H), 7,85–7,78 (m, 1H), 4,22–4,07 (m, 2H), 3,53–3,42 (m, 1H), 3,31–3,23 (m, 1H), 3,22–3,12 (m, 1H), 1,72–1,49 (m, 6H).

Chất trung gian 80: 8'- flo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



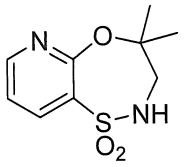
Hợp chất tiêu đề (2,2 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 78 bằng cách sử dụng 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol thay vì *tert*-butyl 2-(aminometyl)piperiđin-1-cacboxylat ở Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9FN_2O_3S$, 244,0; m/z tìm được, 245,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,99–7,95 (m, 1H), 5,02–4,87 (m, 1H), 3,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29–1,17 (m, 2H), 0,82–0,67 (m, 2H).

Chất trung gian 81: 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit.



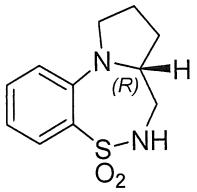
Hợp chất tiêu đề (238 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 7 sử dụng 1-amino-2-metylpropan-2-ol thay cho 3-(aminometyl)oxetan-3-ol trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}NO_3S$, 227,1; m/z tìm được, 228,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 3,61 – 3,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Chất trung gian 82: 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (139 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 5 sử dụng 1-amino-2-metylpropan-2-ol thay cho 1-(aminometyl)xyclopropanol trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{12}N_2O_3S$, 228,1; m/z tìm được, 229,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,45 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

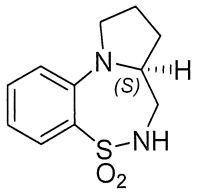
Chất trung gian 83: (R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: (*R*)-2-flo-*N*-(pyroliđin-2-ylmetyl)benzenesulfonamit. Hỗn hợp 2-flobenzenesulfonamit (11,2 g, 64,2 mmol), (*R*)-pyroliđin-2-ylmethanol (19 g, 188 mmol) trong DMSO (33 mL) được làm ấm đến 150 °C. Sau 2,5 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và thêm etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (điclometane etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (5,5 g, 33 %). Các phần sản phẩm không tinh khiết được cô đặc, trộn với điclometan, lọc, và chất rắn thu được tạo thành một phần bổ sung của hợp chất tiêu đề (5,4 g, 33 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}N_2O_3S$, 256,1; m/z tìm được, 257,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,78 – 3,51 (m, 4H), 2,88 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,19–1,91 (m, 4H).

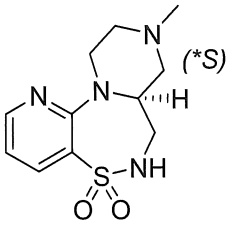
Bước B: (R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Đi-tert-butyl azođicarboxylat (5,6 g, 24 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy (*R*)-2-flo-*N*-(pyroliđin-2-ylmetyl)benzenesulfonamit (5,2 g, 20 mmol) và triphenylphosphin (8 g, 30 mmol) trong điclorometan (104 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (điclometan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (1,5 g, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; m/z tìm được, 238,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 8,6, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,55 – 3,35 (m, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 1H), 2,21 – 1,99 (m, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 1H).

Chất trung gian 84: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (1,7 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 83 sử dụng (*S*)-pyroliđin-2-ylmetanol thay cho (*R*)-pyroliđin-2-ylmetanol trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; m/z tìm được, 239,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 8,6, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 2H), 3,17 (ddd, *J* = 13,4, 4,7, 3,3 Hz, 1H), 2,95 (ddd, *J* = 13,3, 11,6, 7,8 Hz, 1H), 2,12 – 1,82 (m, 3H), 1,67 (ddt, *J* = 12,2, 6,0, 1,8 Hz, 1H).

Chất trung gian 85: (* *S*)-9-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: 4-benzyl 1-(*tert*-butyl) 2-cacbamoylpiperazin-1,4-đicacboxylat. NH_4HCO_3 (9 g, 114 mmol) được thêm vào dung dịch 4 -((benzyloxy)cacbonyl) -1-(tert-butoxycarbonyl) axit piperazin-2-cacboxylic (33 g, 91 mmol), Boc_2O (25,7 g, 118 mmol), pyriđin (4,3 g, 54 mmol) và 1,4-đioxan (462 mL). Sau 14 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong etyl axetat (300 mL) và hỗn hợp được rửa bằng nước muối Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (36 g). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tiếp tục tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{25}N_3O_5$, 363,2; m/z tìm được, 386,0 $[M+Na]^+$.

Bước B: 4-benzyl 1-(*tert*-butyl) 2-xyanopiperazin-1,4-đicacboxylat. Phản ứng bên dưới được thực hiện hai lần ở hai quy mô khác nhau: một lần sử dụng 10 g 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-cacbamoylpiperazin-1,4-đicacboxylat và một lần sử dụng 26 g. Chi tiết phản ứng có quy mô 26 g được đề xuất. TFAA 19,5 g, 93,0 mmol) được thêm vào dung dịch được làm nguội bằng nước đá 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-cacbamoylpiperazin-1,4-đicarboxylat (26 g, 72 mmol), Et_3N (23 g, 230 mmol), và THF (260 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ với sự làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và sau đó kết hợp với hỗn hợp phản ứng tương tự như đã mô tả ở trên, bắt đầu với 10 g 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-cacbamoylpiperazin-1,4-đicacboxylat. Hỗn hợp kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ– etyl axetat, 10:1 đến 2:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (26 g) có dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{23}N_3O_4$, 345,2; m/z tìm được, 345,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42–7,29 (m, 5H), 5,24–4,98 (m, 3H), 4,54–4,16 (m, 2H), 3,95 (br s, 1H), 3,24–3,01 (m, 2H), 2,88 (br s, 1H), 1,49 (s, 9H).

Bước C: 4-benzyl 1-(*tert*-butyl) 2-(aminometyl)piperazin-1,4-đicacboxylat. Phản ứng bên dưới được thực hiện hai lần ở hai quy mô khác nhau: 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-xyanopiperazin-1,4-đicacboxylat và lần thứ hai sử dụng 16 g 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-xyanopiperazin-1,4-đicacboxylat. Các chi tiết cho 16 g phản ứng được minh họa bên dưới.

$NaBH_4$ (17,5 g, 463 mmol) được thêm vào các phần đến dung dịch được làm nguội bằng nước đá 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-xyanopiperazin-1,4-đicarboxylat (16 g, 46 mmol), $CoCl_2$ (22 g, 93 mmol), và MeOH (347 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được kết hợp với hỗn hợp phản ứng như mô tả ở trên bắt đầu với 10 g 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2-xyanopiperazin-1,4-đicacboxylat. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và huyền phù được lọc qua tấm đất điatomit. Sản phẩm lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và nước được thêm vào phần dư. Hỗn hợp được chiết xuất bằng điclometan tạo ra một số phân đoạn hữu cơ. Các phần này được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (21 g) là dầu màu vàng đậm, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}N_3O_4$, 349,2; m/z tìm được, 350,0 $[M+H]^+$.

Bước D: 4-benxyl 1-(*tert*-butyl) 2-((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl)piperazin-1,4-đicacboxylat. K_2CO_3 (5,44 g, 39,4 mmol) được thêm vào hỗn hợp 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2- (aminometyl)piperazin-1,4-đicacboxylat (, 233,7 mmol), THF (124 mL) và H_2O (31 mL). Sau 5 phút, 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (6,96 g, 32,8 mmol) được thêm vào từng phần. Sau 2 giờ, hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat thu được nhiều phân đoạn hữu cơ. Các phần này được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (18 g), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{29}ClN_4O_6S$, 524,2; m/z tìm được, 547,0 $[M+Na]^+$.

Bước E: Benzyl 3-(((2-clopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperazin-1-cacboxylat 2,2,2-trifloaxetat. TEA (20,0 mL, 269 mmol) được thêm vào dung dịch 4-benzyl 1-*tert*-butyl 2- ((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl) piperazin-1,4-cacboxylat (13,0 g, 24,8 mmol) và metylen clorua (100 mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (14,5 g) là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$, 424,1; m/z tìm được, 425,0 $[M+H]^+$.

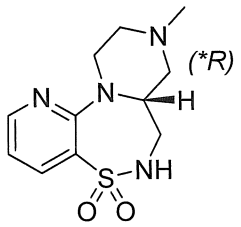
Bước F: Benzyl 6,7,7*a*,8,10,11-hexahyđro-9*H*-pyrazino[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Cs_2CO_3 (43,8 g, 134 mmol) được thêm vào dung dịch benzyl 3 - ((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl) piperazin-1-cacboxylat 2,2,2-trifloaxetat (14,5 g,) và DMSO (250 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến 160 °C. Sau 6 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong

etyl axetat (350 mL) và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 10:1 đến 2:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,5 g, 43 %) có dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{20}N_4O_4S$, 388,1; m/z tìm được, 389,0 $[M+H]^+$.

Bước G: 7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5. Benzyl 6,7,7*a*, 8,10,11-hexahyđro-9H-pyrazino [2,1-d] pyriđo[2,3-f][1,2,5] tiađiazepin-9-cacboxylat 5,5-đioxit (4,0 g, 10 mmol), MeOH (200 mL), và $Pd(OH)_2$ trên cacbon (2,0 g, 10 % khối lượng, 1,4 mmol) được thêm vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường H_2(15 psi) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, và tấm này được rửa bằng MeOH. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,5 g), là chất rắn trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{14}N_4O_2S$, 254,1; m/z tìm được, 255,1 $[M+H]^+$.

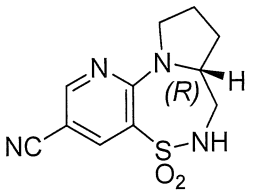
Bước H: (* *S*)-9-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. $NaBH_3CN$ (3,7 g, 59 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch được làm nguội bằng nước đá 7,7*a*, 8,9,10,11-hexahyđro-6H-pyrazino [2,1-d] pyriđo[2,3- f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (2,5 g), 37 % formalđehyt trong nước (16 g, 197 mmol), MeOH (100 mL), và điclometan (50 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nước được thêm vào phần dư và pha chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Bước này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa với bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột (Waters Xbridge Prep OBD C18 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 5 % đến 25 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với NH_3 0,05 %) để tạo hợp chất tiêu đề là hỗn hợp raxemic dưới dạng chất rắn màu hồng (900 mg, 33 %). Bước này được kết hợp với 750 mg hỗn hợp raxemic (tổng số 1,6 g). Tinh chế lần thứ hai được thực hiện bằng sắc ký lỏng điều chế (silica thô không đều, metanol 5 % trong điclometan với NH_4OH 0,5 %) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,4 g) dưới dạng hỗn hợp raxemic. Đồng phân được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralcel OD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: CO_2 80 % và Etanol 20 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất (625 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; m/z tìm được, 268,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 86: (* *R*)-9-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (650 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 85 được chỉ định (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; m/z tìm được, 268,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 87: (R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin -3- -cabonitril 5,5-đioxit.



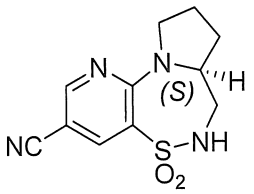
Bước A: *tert*-butyl ((R)-) 2,5-((2-điclopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl)pyroliđin-1-cacboxylat. *tert*-butyl 2- (aminometyl) pyroliđin-1-cacboxylat (2,44 g, 12,2 mmol) được thêm vào huyền phù gồm có K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol), THF (27 mL) và H_2O (5,5 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 2,5-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua (2,0 g, 8,1 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong nước (20 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (3,0 g, 90 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for$C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; m/z tìm được,

310,1 $[M-100]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (dt, *J* = 11,5, 6,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Bước B: (*R*)-3-clo-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. TEA (5 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch *tert*-butyl (*R*)-2-(((2,5-điclopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)pyroliđin-1-cacboxylat (3,0 g, 7,3 mmol) trong điclometan (20 mL) 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau đó dung dịch được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. TEA (6,2 mL, 44 mol) được thêm vào phần dư trong toluen (33 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,0 g, 99 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; m/z tìm được, 274,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 5,3, 2,5 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,61 (p, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 1H).

Bước C: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin - 3- -cabonitril 5,5-đioxit. Zn (CN) 2 (1,47 g, 12,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp (*R*)-3-clo-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (2,0 g, 7,3 mmol), Zn (185 mg, 2,83 mmol) và DMA (42 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (631 mg, 0,69 mmol) và X-Phos (526 mg, 1,10 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí với Ar trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 110 °C trong 18 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (10 mL x 2). Sau đó, sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,7 g, 88 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; m/z tìm được, 264,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,85 – 4,75 m, 1H), 3,86 - 3,65 (m, 2H), 3,56 (dt, *J* = 12,9, 3,7 Hz, 1H), 3,20 (td, *J* = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H).

Chất trung gian 88: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin -3- -cabonitril 5,5-đioxit.



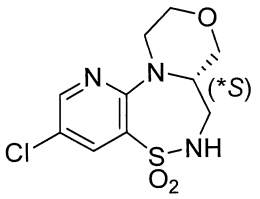
Bước A: *tert*-butyl (*S*)-) 2,5-((2-điclopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl)pyroliđin-1-cacboxylat. *tert*-butyl 2- (aminometyl) pyroliđin-1-cacboxylat (2,44 g, 12,2 mmol) được thêm vào huyền phù gồm có K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol), THF (27 mL) và H_2O (5,5 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 2,5-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua (2,0 g, 8,1 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong nước (20 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (3,0 g, 90 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for$C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; m/z tìm được, 310,1 $[M-100]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 3,93 (tt, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 3,33 (dt, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 3,22 (dt, J = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Bước B: (*S*)-3-clo-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. TEA (5 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch *tert*-butyl (*S*)-2-(((2,5-điclopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)pyroliđin-1-cacboxylat (3,0 g, 7,3 mmol) trong điclometan (20 mL) 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau đó dung dịch được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. TEA (6,2 mL, 44 mol) được thêm vào phần dư trong toluen (33 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 130 °C trong 16 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung

môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,0 g, 99 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; m/z tìm được, 273,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 13,1, 3,6 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 13,1, 12,1 Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,76 - 1,67 (m, 1H).

Bước C: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin -3--cabonitril 5,5-đioxit. Zn (CN) 2 (1,47 g, 12,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp (*R*)-3-clo-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (2,0 g, 7,3 mmol), Zn (185 mg, 2,83 mmol) và DMA (42 mL). Hỗn hợp được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (631 mg, 0,69 mmol) và X-Phos (526 mg, 1,10 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí với Ar trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 110 °C trong 18 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (10 mL x 2). Sau đó, sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,7 g, 87 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; m/z tìm được, 264,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 3,86 - 3,64 (m, 2H), 3,58 (dt, J = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,20 (td, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,25 – 2,15 (m, J = 12,7, 11,4, 8,6, 6,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H).

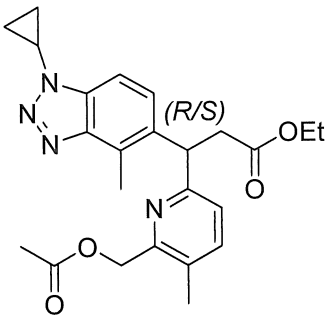
Chất trung gian 89: (*S)-3-clo-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Hỗn hợp -6,7, 7a, 8,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo [1,4] oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit đồng phân đối hình (Chất trung gian 13, 300 mg, 1,18 mmol) được hòa tan trong DCM (24 mL). N-closuccinimit (314 mg, 2,35 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong nước (10 mL) và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat

(10 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (200 mg, 59 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}ClN_3O_3S$, 289,0; m/z tìm được, 290,0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,88 - 5,83 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,84 (td, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 13,4, 4,5 Hz, 1H).

Chất trung gian 90: Etyl 3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1-1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat.



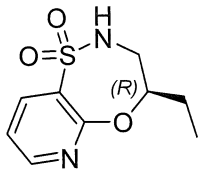
Bước A: 1-xyclopropyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1 *H*-benzo[d][1,2,3]triazol. Hỗn hợp 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (Chất trung gian 29, 135 mg, 0,54 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (166 mg, 0,64 mmol), KOAc (158 mg, 1,61 mmol) và đioxan (15 mL) được sục bằng N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,02 mmol). Hỗn hợp được sục khí với N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy ở 90 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, huyền phù được lọc qua đất điatomit và rửa bằng etyl axetat (10 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 94 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{22}BN_3O_2$, 299,2; m/z tìm được, 299,0 $[M]^+$.

Bước B: Etyl 3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1-1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. 1-xyclopropyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-

1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (258 mg, 0,86 mmol), trietylamin (0,12 mL, 0,86 mmol), và $[Rh(COD)Cl]_2$ (14 mg, 0,03 mmol) được thêm vào dung dịch etyl (*E*)-3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)acrylate (Chất trung gian 15, (150 mg, 0,57 mmol) trong 1,4-đioxan (4 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95 °C trong 2 giờ.

Sau thời gian này, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với nước và etyl axetat. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-20 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (50 mg, sản lượng 20 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{28}N_4O_4$, 436,2; m/z tìm được, 437,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 91: (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit.



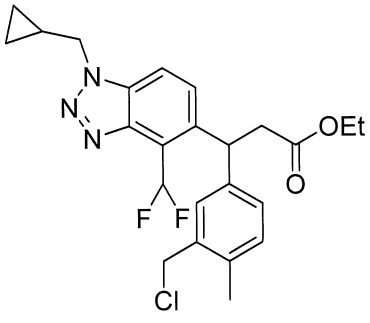
Bước A: (*R*)-1-aminobutan-2-ol. *R*)-2-etyloxiran (6,0 g, 83 mmol) và NH_3 chứa nước 28 % (100 mL, 727 mml) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 250 mL. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (8 g), là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,47 - 3,38 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 4H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Bước B: (*R*)-2-clo-*N*-(2-hyđroxybutyl) pyriđin-3-sulfonamit. Thêm từng giọt dung dịch 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (20 g, 94 mmol) và THF (80 mL) vào hỗn hợp 0 °C 1 (*R*)-1-aminobutan-2-ol (8,0 g), K_2CO_3 (24,0 g, 173 mmol), THF (80 mL) và H_2O (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phản ứng được pha loãng với nước (150 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn

dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (20 g) là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính $C_9H_{13}ClN_2O_3S$ 264,03 m/z, được tìm được 264,8 $[M+H]^+$.

Bước C: (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit. *t*-BuOK (25,0 g, 223 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 0 °C (*R*)-2-clo-*N*-(2-hyđroxybutyl)pyriđin-3-sulfonamit (20 g) và DMSO (100 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong 12 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (200 mL), và hỗn hợp thu được được axit hóa đến pH 6 bằng HCl 1 N và được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC có tính axit điều chế (sử dụng cột Xtimate C18, 150 x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 5 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (6 g). Sản phẩm chứa các tạp chất và được trộn với ete dầu hỏa: etyl axetat (30: 1, 100 mL) và huyền phù được phân lập thông qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa (50 mL) trước khi sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (5,67 g, 71 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $CC_9H_{12}N_2O_3S$, 228,06 m/z tìm được, 229,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Chất trung gian 92: Etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat.



Bước A: 1-cloro-3-(điflometyl)-2-nitrobenzen. Đietylamino sulfurtriflorua (32,6 g, 202 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C bao gồm 3-clo-2-nitrobenzalđehyt (15 g, 81 mmol) và điclometan (200 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, được làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi được dập tắt bằng H_2O (200 mL) và tách chiết bằng điclomethan (100 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 20:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (12 g, 64 %) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 - 7,95 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,42 - 7,11 (m, 1H).

Bước B: *N*-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)-nitroanilin. 1-clo-3-(điflometyl)-2-nitrobenzen (2,0 g, 9,6 mmol) và xyclopropylmetanamin (10 mL) được thêm vào ống đậy kín 20 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Tại thời điểm đó, phản ứng được dập tắt bằng nước (60 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 5:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (2,1 g, 90 %) là chất rắn màu đỏ.

Bước C: 4-bromo-*N*-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)-2-nitroanilin. N-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl) -2-nitroanilin (2,1 g, 8,7 mmol), NBS (1,54 g, 8,65 mmol), và DMF (10 mL) được thêm vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi dập tắt bằng nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 5:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (2,1 g, 68 %) là dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,79 (m, 2H), 6,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 1H), 0,28 - 0,18 (m, 2H), 0,05 -0,04 (m, 2H).

Bước D: 4-bromo-N^1-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)benzen-1,2-điamin. Zn (3,4 g, 52 mmol) được thêm vào dung dịch (4-bromo-*N*-(điflometyl)-2-nitroanilin) (2,1 g, 6,5 mmol), NH_4 (5,60 g, 105 mmol) và THF (20 mL). Hỗn hợp thu được phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (60 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều

kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (1,8 g, 95 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}BrF_2N_2$ 290,02, m/z tìm được 292,8 $[M+H]^+$.

Bước E: 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol. Thêm dung dịch $NaNO_2$ (5,7 g, 83 mmol) và H_2O (10 mL) vào hỗn hợp 0 °C gồm 4-bromo-N1-(xyclopropylmetyl)-3-(điflometyl)benzen-1,2-điamin (8,0 g, 27 mmol), 4-metylbenzen sulfonic axit hydrat (18,3 g, 96,2 mmol) và CH_3CN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ chứa nước (300 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (6,2 g, 75 %) là chất rắn màu nâu.

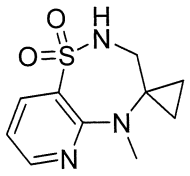
Bước F: (*E*)-etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4- (điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (2,0 g, 6,6 mmol), (E)-etyl 3-(4,4, 5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) acrylat (3,0 g, 13 mmol), và Na_2CO_3 (1,4 g, 13 mmol) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn 100 mL và hỗn hợp thu được hòa tan trong 1,4-đioxan (30 mL) và H_2O (6 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (484 mg, 0,661 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy và gia nhiệt ở 100 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng nước (60 mL), và được tách chiết bằng etyl axetat (40 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (2,0 g, 80 %) là chất rắn màu đen. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{17}F_2N_3O_2$ 321,13, m/z tìm được 321,9 $[M+H]^+$.

Bước G: Chất trung gian etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. (*E*)-etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1,5 g, 4,7 mmol), (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic axit (2,3 g, 14 mmol), KOH (5,6 mL, 1,0 M, 5,6 mmol) chứa nước và 1,4-đioxan (20 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng clo(1,5-xyclooctađien)rhođi(I) đime (230 mg, 0,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi được từ từ dập tắt bằng H_2O (60 mL) và tách chiết bằng etyl

axetat (50 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ sử dụng cột Phenomenex Gemini C18 250 mm x 50 mm, 10 µm (dung môi rửa giải: 30 % đến 70 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH_3 0,05 %) để tạo hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$ 443,20, m/z tìm được 444,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 - 7,75 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 1H), 5,01 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55 - 0,39 (m, 4H).

Bước H: Etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. Thionyl clorua (0,16 mL, 2,2 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3- (hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. (502 mg, 1,1 mmol) trong DCM (5,5 mL) và 2 giọt DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{26}ClF_2N_{33}$, 461,9; m/z tìm được, 462,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 93: 5'-metyl-2',3'-đihyđro-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: *tert*-butyl (1-cacbamoylxyclopropyl)cacbamat. Pyriđin (11,8 g, 149 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp chứa 1-((tertbutoxycacbonyl)amino)axit xyclopropancacboxylic (50,0 g, 248 mmol), Boc_2O (70,5 g, 323 mmol), NH_4HCO_3 (24,6 g, 311 mmol), và MeCN (500 mL) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (100 mL), được điều chỉnh đến pH 7 bằng HCl 1 N, và sau đó hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (300 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (40,1 g, 80 %) là chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,42 (br. s, 1 H), 5,71 (br. s, 1 H), 5,18 (br. s, 1 H), 1,61 - 1,56 (m, 2 H), 1,46 - 1,45 (m, 9 H), 1,09 - 0,98 (m, 2 H).

Bước B: *tert*-butyl (1-xyanoxyclopropyl)cacbamat. TFAA (47,3 g, 225 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1-cacbamoylxyclopropyl)cacbamat (30,0 g, 150 mmol), trietylamin (62,7 g, 450 mmol), và điclomethan (180 mL) trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ trước khi cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa: etyl axetat, 1: 0 đến 5: 1, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (22,5 g, 82,3 %) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (br s, 1 H), 2,63 (s, 9 H), 1,28 (s, 2 H), 1,24 - 1,20 (m, 1 H), 1,07 - 1,01 (m, 1 H).

Bước C: *tert*-Butyl (1-xyanoxyclopropyl)(metyl)cacbamat. Natri hyđrua trong dầu khoáng (15,0 g, độ tinh khiết 60 %, 375 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch *tert*-butyl 0 °C (1-xyanoxyclopropyl)cacbamat (22,5 g, 123 mmol) và THF (150 mL). Hỗn hợp thu được được xử lý với iođometan (34,7 g, 244 mmol) bằng cách thêm từng giọt ở 0 °C và sau đó khuấy trong 12 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng trước khi dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (100 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL) được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (23,0 g) là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,90 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,27 - 1,26 (m, 2H), 0,86 - 0,82 (m, 2H).

Bước D: *tert*-Butyl (1-(aminometyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat. Raney Ni (2 g) được thêm vào bình có đáy tròn 1 L chứa hỗn hợp tert-butyl (1-xyanoxyclopropyl)(metyl)cacbamat (23 g), metanol (200 mL) và NH_3 chứa nước 25 % (5 mL) mà đã được khử khí bằng argon. Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit

và tấm này được rửa bằng etyl axetat (150 mL). Dung dịch lọc đượccôđặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (25 g), có dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,86 (br s, 3H), 1,84 - 1,80 (m, 2H), 1,44 (br. s, 9H), 1,23 - 1,22 (m, 2H), 0,85 - 0,81 (m, 2H).

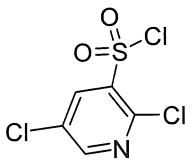
Bước E: *tert*-Butyl (1-((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat. Dung dịch chứa 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (20 g, 94 mmol) và THF (50 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp *tert*-butyl (1-(aminometyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat (20 g), K_2CO_3 (20,0 g, 145 mmol), THF (150 mL), và H_2O (40 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ và làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 2). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (30 g) là chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{15}H_{22}ClN_3O_4S$, 375,10 m/z tìm được, 398,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,83 (br. s, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,85 - 0,78 (m, 2H).

Bước F: 2-clo-*N*-((1-(metylamino)xyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. TFA (30,0 mL, 433 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C chứa tert-butyl (1 - ((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)xyclopropyl)(metyl)cacbamat (35 g) và điclometan (100 mL). Dung dịch được khuấy trong 2 giờ được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (30 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,05, m/z tìm được 275,9 $[M+H]^+$.

Bước G: 5'-metyl-3',5'-đihyđro-2'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit. DIPEA (30,0 mL, 172 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-clo-*N*-((1-(metylamino)xyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (10 g) và DMSO (60 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 160 °C trong 2 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và côđặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (200 mL) và dung dịch thu được được tách chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm

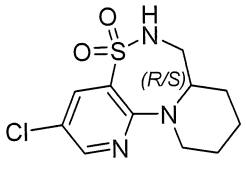
khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm, được trộn với etyl axetat:ete dầu hỏa (1:10). Huyền phù được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat: ete dầu hỏa (1: 30) trước khi được làm khô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất tiêu đề (3,58 g, 41 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,07, m/z tìm được 240,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,0 - 8,9 (m, 1H), 8,15 - 7,79 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 3,32 - 3,06 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 0,99 - 0,57 (m, 4H).

Chất trung gian 94: 2,5-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua.



Dung dịch 2,5-điclopyriđin-3-amin (50 g, 307 mmol) trong CH_3CN (300 mL), đã được làm nguội đến 0 °C, được bổ sung axit floboric (71,6 mL, 460 mmol, độ tinh khiết 40 %) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Sau đó *tert*-butyl nitrit (44,3 g, 429 mmol) được thêm vào từng giọt và huyền phù được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Dung dịch thu được là dung dịch muối điazoni. Trong một bình riêng biệt, từng giọt H_2O (500 mL) được thêm vào $SOCl_2$ (100 mL, 1,38 mol), đồng thời giữ nhiệt độ bên trong dưới 7 °C, sau đó khuấy dung dịch ở 15 °C trong 16 giờ. CuCl (734 uL, 30,7 mmol) được thêm vào, sau đó thêm từng giọt dung dịch muối điazoni đã chuẩn bị trước đó (dung dịch muối điazoni được duy trì ở -5 °C trong quá trình thêm) ở 0 °C. Phản ứng được khuấy ở0 °C trong 1 giờ. Thu được huyền phù màu xám. Hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (500 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (600 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 15:1) để tạo hợp chất tiêu đề (65,0 g, sản lượng 81,7 %) là dầu màu vàng.

Chất trung gian 95: 3-clo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



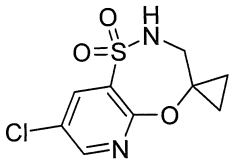
Bước A: tert-butyl 2-(((2,5-điclopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. K_2CO_3 (35,9 g, 260 mmol) được thêm vào dung dịch 2,5-điclopyriđin-3-sulfonyl clorua (Chất trung gian 94, 38,3 g, 179 mL) trong THF (550 mL) và H_2O (200 mL). Dung dịch 2,5-đicloropyriđin-3-sulfonyl clorua (40,0 g, 162 mmol) trong THF (250 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội đến 0 °C. Sau khi làm ấm đến 20 °C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Thu được huyền phù màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (400 mL) và được tách chiết với etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (600 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat 3:1 với 1 % Et_3N) để tạo hợp chất tiêu đề (55,0 g, sản lượng 76 %) là chất rắn màu vàng.

Bước B: 2,5-điclo-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3sulfonamit. Dung dịch *tert*-butyl 2 - (((2,5-đicloropyriđin)-3-sulfonamiđo) metyl)piperiđin-1-cacboxylat (55,0 g, 130 mmol) trong DCM (500 mL) được thêm TFA (28,8 mL, 389 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần dư được hòa tan trong DCE (200 mL) và dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được khuấy trong MTBE (100 mL) trong 30 phút và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để tạo thành hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA của nó (40,0 g, sản lượng 70 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước C: 3-clo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-*6H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Dung dịch 2,5-điclo-N-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3-sulfonamit dưới dạng muối TFA của nó (40,0 g, 91,3 mmol) trong DMF (600 mL) được thêm Cs_2CO_3 (28,8 mL, 274 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (400 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (500 mL) và nước muối (500 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat= 5:1). Sản

phẩm được khuấy trong MTBE (60 mL) trong 30 phút và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để tạo thành hợp chất tiêu đề (30 g).

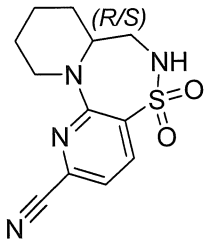
Chất trung gian 96: 8'-clo-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 2,5-điclo-*N*-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. K_2CO_3 (126 g, 913 mmol) được thêm vào dung dịch 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol (35,0 g, 283 mmol, như muối HCl của nó trong THF (1 mL) và H_2O (200 mL). Dung dịch 2,5-đicloropyriđin-3-sulfonyl clorua (Chất trung gian 94, 90,0 g, 365 mmol) trong THF (500 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội đến 0 °C và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20 °C trong 16 giờ. Thu được dung dịch màu vàng. Hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (1 L x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (1 L), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat, 5:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (66,0 g, sản lượng 60 %) có dạng chất rắn màu trắng.

Bước B: 8'-clo-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. Dung dịch 2,5-dichloro-*N*-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (33,0 g, 111 mmol) trong DMSO (500 mL) được thêm K_2CO_3 (3 M, 111 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ. Thu được dung dịch không màu. Phản ứng được pha loãng với nước (400 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (500 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (500 mL) và nước muối (500 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được khuấy trong MTBE (100 mL) trong 30 phút và chất rắn được thu thập bằng cách lọc để tạo thành hợp chất tiêu đề (30,0 g, sản lượng 51 %, độ tinh khiết 98 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 97: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -2-cacbonitril-5,5-đioxit.



Bước A: 6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (22,2 mL, 40 % khối lượng trong nước) được thêm từng giọt vào dung dịch 6-bromo-2-clopyriđin-3-amin (20,0 g, 96,4 mmol) và axetonitril (100 mL) đã được làm nguội ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 10 phút trước khi xử lý nó bằng cách thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit (17,2 mL, 145 mmol). Hỗn hợp thu được phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ nữa. Đồng (I) clorua (14,3 g, 144 mmol) và axit axetic (100 mL) được trộn trong một bình riêng. Hỗn hợp này được làm nguội đến 0 °C, sục khí SO_2 (> 1,3 M) ở 0 °C trong 1 giờ. Đồng (I) clorua trong hỗn hợp axit axetic được làm nguội đến 0 °C và sau đó được xử lý bằng từng giọt dung dịch 6-bromo-2-cloropyriđin-3-điazoni tetrafloborat ở trên. Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (50 mL x 3). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 10:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (11,4 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (br s, 1H), 8,29 - 7,95 (m, 2H), 7,74 - 7,46 (m, 2H).

Bước B: *tert*-butyl 2-((6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. 6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (11,4 g, 39,2 mmol) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 250 mL chứa hỗn hợp K_2CO_3 (16,3 g, 118 mmol), THF (50 mL) và H_2O (10 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở 0 °C trước khi xử lý bằng *tert*-butyl 2-(aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (8,4 g, 39 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ và sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan bằng nước (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư

được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat, 1:0 đến 3:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (10,7 g) có dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$, 467,03 m/z tìm được, 369,8 $[M-100+H]^+$.

Bước C: 6-bromo-2-clo-N-(piperiđin-2-ylmetyl)pyriđin-3sulfonamit. Thêm từng giọt TFA (11,4 mL, 164 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL chứa dung dịch bao gồm *tert*-butyl

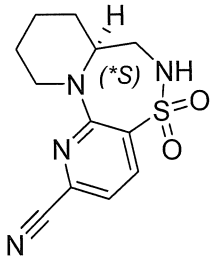
2 - ((6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonamiđo) metyl) piperiđin-1-cacboxylat (7,70 g, 16,4 mmol) và điclometan (20 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,3 g), có dạng chất lỏng màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$, 366,98 m/z tìm được, 369,8 $[M+H]^+$.

Bước D: 3-bromo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (42,2 mL, 310 mmol) được thêm vào hỗn hợp 6-bromo-2-clo-N- (piperiđin-2-ylmetyl) pyriđin-3-sulfonamit (8,3 g, 17 mmol) và toluen (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội xuống đến nhiệt độ phòng. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm sau đó được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 1:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (7,6 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$, 331,00 m/z tìm được, 333,7 $[M+H]^+$.

Bước E: 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin -2-cacbonitril-5,5-đioxit. Zn (CN) 2 (5,4 g, 46 mmol) được thêm vào bình đáy tròn dung tích 250 mL chứa hỗn hợp 3-bromo-7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo [2,1-d: 2 ', 3 '-f] [1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (7,6 g, 23 mmol), Zn (310 mg, 4,74 mmol) và DMF (30 mL). Hỗn hợp được sục khí argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (1,8 g, 2,5 mmol). Sau đó hỗn hợp được sục khí với argon trong 5 phút nữa và được đun nóng đến 140 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội xuống đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, sản phẩm lọc được đổ vào nước (50 mL) và hỗn hợp nước sản phẩm lọc được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat, 10:1 đến 3:7, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (5,6 g,

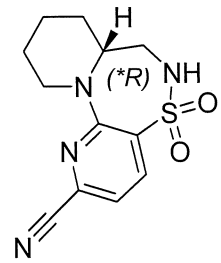
86 %) ở dạng chất rắn màu xanh lá. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08 m/z tìm được, 278,9 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 98: (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -2-cacbonitril-5,5-đioxit.



7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin -2-cacbonitril-5,5-đioxit (Chất trung gian 97) được tinh chế bằng SFC trên AD 250 mm x 50 mm, 10 µm (dung môi rửa giải: 40 % đến 40 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với NH_3 0,1 %) để thu được 2 đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,974 g) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08 m/z tìm được, 279,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 3H).

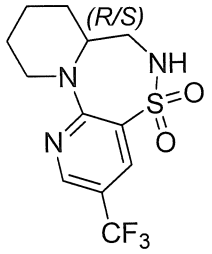
Chất trung gian 99: (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin -2-cacbonitril-5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,9 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 98 được chỉ định (*R): MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08 m/z tìm được, 279,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 3H). Hoặc là, ^{1}H NMR được thực hiện trong DMSO-d_6 và dữ liệu như sau: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,74 - 1,46 (m, 5H), 1,76 - 1,45 (m, 1H).

Chất trung gian 100: (Triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyrido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Bước A: 2-Clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-điazoni tetrafloborat. HBF_4 (11,7 mL, 40 % khối lượng trong nước, 76,2 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2-clo-5(triflometyl)pyriđin-3-amin (10 g, 51 mmol) và axetonitril (80 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Sau 10 phút, *tert*-butyl nitrit (9,1 mL, 77 mmol) được bổ sung theo từng giọt trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nguyên liệu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tiếp tục tinh chế.

Bước B: 2-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-sulfonyl clorua. Đồng (I) clorua (7,6 g, 77 mmol) và axit axetic (150 mL) được làm nguội đến 0 °C, sục khí SO_2 (> 1,3 M) ở 0 °C trong 1 giờ, và sau đó được xử lý bằng cách nhỏ từng giọt dung dịch 2-clo-5- (triflometyl) pyriđin-3-điazoni tetrafloborat ở 0 °C trong môi trường N_2. Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc thông qua tấm đất điatomit và dung dịch lọc được cô đặc đến khô được trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế thêm bằng FCC ((ete dầu mỏ: etyl axetat, 1:0) để tạo hợp chất tiêu đề (12,1 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,76 (m, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

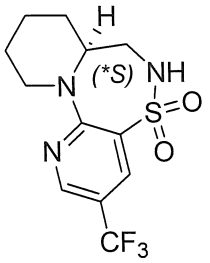
Bước C: tert-butyl 2-(((2-clo-5-(triflometyl)pyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat. tert-Butyl 2- (aminometyl) piperiđin-1-cacboxylat (7,35 g, 34,3 mmol) được

thêm vào huyền phù K_2CO_3 (17,8 g, 129 mmol) trong THF (80 mL) và H_2O (16 mL) mà đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 2-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-sulfonyl clorua (12 g, 43 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng ở 0 °C trong 2,5 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa: etyl axetat, 1:0 đến 3:2, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (12 g, 61 %) ở dạng chất lỏng màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{23}ClF_3N_3O_4S$ 457,10 m/z tìm được 357,9[M-100+H]$^+$.

Bước D: 2-cloflo-*N*-(piperiđin-2-ylmetyl) -5-(triflometyl)pyriđin-3sulfonamit. TEA (18,2 mL, 263 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-((2-clo-5-(triflometyl)pyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)piperiđin-1-cacboxylat (12 g, 26 mmol) và điclometan (30 mL) đã được làm nguội xuống 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ, dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (14 g), có dạng chất lỏng màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}ClF_3N_3O_2S$ 357,05 m/z tìm được 357,9[M+H]$^+$.

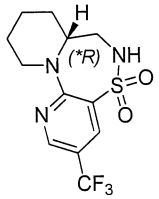
Bước E: 3-(triflometyl)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. DIPEA (48,0 mL, 352 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-clo-*N*- (piperiđin-2-ylmetyl)-5-(triflometyl) pyriđin-3-sulfonamit (14 g) và toluen (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130 °C trong 2 giờ trước khi và được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat, 1:0 đến 3:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (7,2 g, 94 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$, 321,08 m/z tìm được, 321,9 [M+H]$^+$.

Chất trung gian 101: (**S*)-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



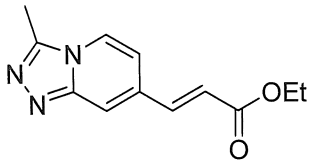
3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-5,5-đioxit (Chất trung gian 100, 7,2 g, 17 mmol) được tinh chế bằng SFC trên OD 250 mm x 50 mm, 10 µm (dung môi rửa giải: 20 % đến 20 % (thể tích/thể tích) CO2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với NH_3 0,1 %) để thu được 2 đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (3,0 g) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$, 321,08 m/z tìm được, 322,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,22 (dd, *J* = 3,6, 3,6 Hz, 1H), 1,76 - 1,45 (m, 6H).

Chất trung gian 102: (**R*)-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (3,6 g) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 101 được chỉ định (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$, 321,08 m/z tìm được, 322,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,54 (m, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,22 (dd, *J* = 3,6, 3,6 Hz, 1H), 1,75 - 1,46 (m, 6H).

Chất trung gian 103: Etyl (*E*)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat.



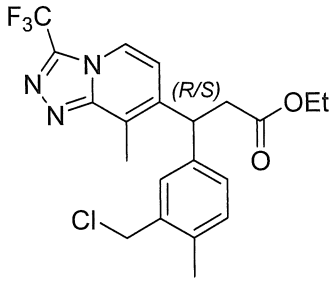
Bước A: 4-bromo-2-hyđrazinylpyriđin. Nhũ tương gồm 4-bromo-2-flopyriđin (33 g, 188 mmol) và hyđrazin monohyđrat (91 mL, 1876 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Thêm NaOH chứa nước 4 M (81 mL) và nước (165 mL) và hỗn hợp được khuấy trong ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất kết tủa thu được và được rửa bằng nước (200 mL) tạo ra hợp chất tiêu đề (34 g, sản lượng 97 %), có dạng bột màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: *N*'-(4-bromopyriđin-2-yl)axetohyđrazit. Axetic anhyđrit (17 mL, 180 mmol) được thêm từng giọt vào dung 4-bromo-2-hyđrazinylpyriđin (33,9 g, 180 mmol) và trietylamin (27,7 mL, 199 mmol) trong DCM (340 mL) được làm nguội xuống đến 0 °C. Phản ứng được khuấy ở0 °C trong 1 giờ. Sau thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (400 mL). Chất kết tủa thu được và được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (600 mL) tạo ra hợp chất tiêu đề (37,6 g, 91 %), có dạng bột màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: 7-bromo-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin. Dung dịch N'- (4-bromopyriđin-2-yl) axetohyđrazit (37,5 g, 163 mmol) trong axit axetic (380 mL) được khuấy ở 100 °C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần dư thu được được trộn với $NaHCO_3$ (chứa nước bão hòa (300 mL). Chất rắn được rửa bằng nước (100 mL) và đietyl ete (50 mL) để tạo ra hợp chất tiêu đề (31 g, 90 %), có dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

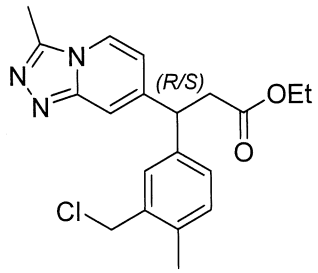
Bước D: Etyl (*E*)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat. Hỗn hợp gồm 7-bromo-3-metyl-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin (5 g, 24 mmol), etyl acrylat (5,1 mL, 47 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (1,73 g, 2,36 mmol) và trietyl amin (13,2 mL, 94,7 mmol) được khuấy trong DMF (50 mL) ở 120 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và thu được chất kết tủa. Chất rắn được rửa bằng DMF (10 mL) để tạo hợp chất tiêu đề (5,12 g, 94 %) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}N_3O_2$, 231,1; m/z tìm được, 232,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian 104: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Thionyl clorua (0,17 mL, 2,3 mmol) được thêm vào dung dịch etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo [4,3-a]pyridin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25, 480 mg, 1,14 mmol) và 2 giọt DMF trong DCM (6 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{21}ClF_3N_{33}$, 439,1; m/z tìm được, 440,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 105: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



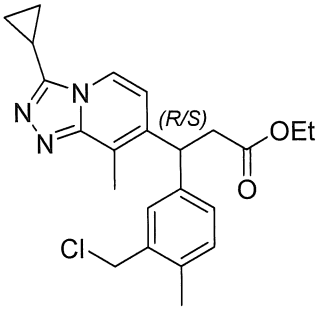
Bước A: Etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Kali hydroxit chứa nước 1 M (2,2 mL, 2,2 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-metyl-5 (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl axetat (Chất trung

gian 20, 1,89 g, 6,50 mmol), etyl (*E*)-3-(3-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) acrylat (Chất trung gian 103, 501 mg, 2,17 mmol) và $[Rh(COD)Cl]_2$ (107,8 mg, 0,219 mmol) trong 1,4-đioxan (7,5 mL). Phản ứng được đun nóng ở 110 °C qua đêm. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc và cô đặc. Phần dư được pha loãng trong nước, etyl axetat và nước muối. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-5 % MeOH/DMC) để tạo thành hợp chất tiêu đề (360 mg, sản lượng 42 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_3O_4$, 395,2; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (360 mg, 0,91 mmol) và kali cacbonat (260 mg, 1,88 mmol) trong etanol (9 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc đến khi khô và trong điều kiện áp suất giảm và sau đó được hòa tan trong nước và DCM. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (259 mg, sản lượng 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}N_3O_3$, 353,2; m/z tìm được, 354,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (260 mg, sản lượng 95 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 104 trong đó etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3- (3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyryđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay vì etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371,1; m/z tìm được, 372,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 106: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: 4-bromo-2--hyđrazinyl-3-metylpyriđin. 4-bromo-2-flo-3-metylpyriđin (100 g, 526 mmol), pyriđin (1000 mL), và hyđrazin hyđrat (300 mL) được kết hợp trong môi trường nitơ được khuấy trong 4 giờ ở 75 °C. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong chân không, sau đó được pha loãng bằng 2000 mL H_2O và khuấy trong 30 phút. Chất rắn được thu được bằng cách lọc và rửa bằng H_2O để tạo ra hợp chất tiêu đề đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (90 g, sản lượng 85 %).

Bước B: 7-bromo-3-xyclopropyl-8-metyl-1H-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyriđin. 4-bromo-2-hyđrazinyl-3-metylpyriđin (25 g, 124 mmol), DCM (250 mL), và xyclopropancabalđehyt (9,96 g, 142 mmol) được kết hợp trong môi trường nitơ được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo là bổ sung iođobenzen điaxetat (47,8 g, 148 mmol), từng phần ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm 300 mL nước. Dung dịch phản ứng được phân chia giữa DCM và nước. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề, được kết tinh lại từ DCM/hexan theo tỷ lệ 1: 3 để tạo ra chất rắn màu da cam (20 g, sản lượng 65 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{10}BrN_3$, 251,0; m/z tìm được, 252,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Etyl (*E*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat. DMF khan (7 mL) được thêm vào hỗn hợp 7-bromo-3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (1,25 g, 4,96 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (96 mg, 0,43 mmol) trong môi trường nitơ. Etyl acrylat (2,3 mL, 21 mmol) và trietylamin (0,59 mL mg, 4,2 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 110 °C qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc qua đệm đất điatomit, rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm lọc thu được, rửa bằng nước và nước muối, sau đó sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng

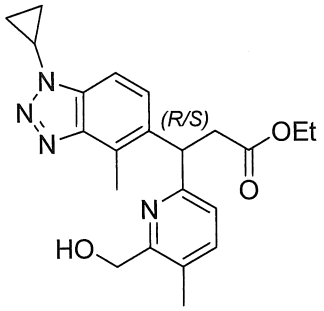
phương pháp sắc ký cột nhanh (0-5 % MeOH/DMC) để tạo thành hợp chất tiêu đề (140 mg, sản lượng 24 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{17}N_3O_2$, 271,1; m/z tìm được, 272,0 $[M+H]^+$.

Bước D: Etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (149 mg, sản lượng 54 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 105, Bước A trong đó etyl (*E*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat được sử dụng thay vì etyl (*E*)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{29}N_3O_4$, 435,2; m/z tìm được, 436,0 $[M+H]^+$.

Bước E: Etyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (193 mg, sản lượng 93 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 105, Bước B trong đó etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3- (3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay vì etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; m/z tìm được, 394,0 $[M+H]^+$.

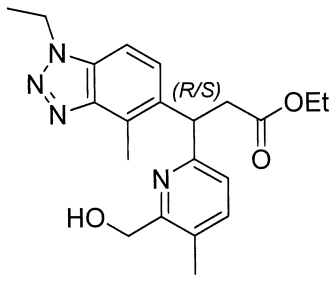
Bước F: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (186 mg, sản lượng 92 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 104 trong đó etyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat được sử dụng thay vì etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,2; m/z tìm được, 412,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 107: Etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(6- (hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat.



Hợp chất tiêu đề (53,2 mg, sản lượng 118 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 105, Bước B trong đó etyl 3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (Chất trung gian 90) được sử dụng thay vì etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat và phản ứng được đun nóng đến 50 °C thay vì thực hiện phản ứng ở nhiệt độ phòng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}N_4O_3$, 394,2; m/z tìm được, 395,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 108: (R/S)-etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(6- (hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat.



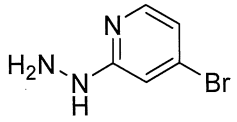
Bước A: (*E*)-etyl 3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. (*E*)-etyl 3-(6-(axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl)acrylat (Chất trung gian 15, 3,5 g, 13 mmol), 5-bromo-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol (Chất trung gian 16, 4,1 g, 17 mmol), DIPEA (5,2 g, 40 mmol), và 1,4-đioxan (30 mL) được thêm vào một bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (680 mg, 1,33 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy và đun nóng đến 80 °C trong 16 giờ trong môi trường N_2 trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (100 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô

đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ: etyl axetat = 20:1 đến 1:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (3,9 g, 68 %) là dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{26}N_4O_4$ 422,20, m/z tìm được 423,1 $[M+H]^+$.

Bước B: (*E*)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)acrylat. (*E*)-etyl 3-(6-(axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (3,9 g, 9,2 mmol), K_2CO_3 (3,83 g, 27,7 mmol), và EtOH (10 mL) và THF (10 mL) được thêm vào một bình đáy tròn dung tích 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi đổ vào H_2O (100 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (80 mL x 3). Bước này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (3,6 g, 88 %) dưới dạng dầu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{24}N_4O_3$ 380,18, m/z tìm được 381,1 $[M+H]^+$.

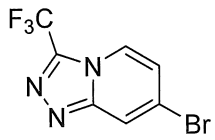
Bước C: (*R/S*)-etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat. Raney Ni (3,0 g) được thêm vào dung dịch (*E*)-ethyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)acrylat (3,6 g, 9,5 mmol) và etyl axetat (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (50 psi) ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit sử dụng cột Phenomenex Synergi Max-RP, 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 5 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (2,12 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 382,20, m/z tìm được 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,89 (m, 2H), 4,62 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian 109: 4-bromo-2-hyđrazinylpyriđin.



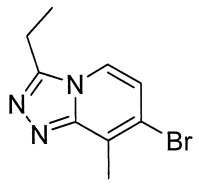
Hỗn hợp chứa 4-bromo-2-flopyriđin (50 g, 280 mmol) và hyđrazin hydrat (414 mL, 8,54 mol) được đun nóng đến 50 °C. Sau 16 giờ, huyền phù được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Chất rắn đã rửa được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (50,5 g, 95 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,7, 5,4 Hz, 1H).

Chất trung gian 110: 7-bromo-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin.



Thêm từng giọt TFAA (758 mL, 5,38 mol) vào chất rắn 4-bromo-2-hyđrazinylpyriđin đang khuấy (Chất trung gian 109, 50,5 g, 269 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 50 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được đổ từ từ vào nước (200 mL) và sau đó đưa đến pH 7-8 bằng cách thêm NaOH chứa nước. Huyền phù tạo thành được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước, sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (62,8 g, 88 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_3BrF_3N_3$, 264,9; m/z tìm được, 267,7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,7, 7,3 Hz, 1H).

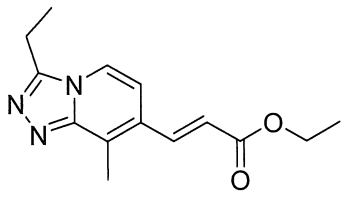
Chất trung gian 111: 7-bromo-3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin.



Hợp chất tiêu đề (3,05 g) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 24 sử dụng axit propionic thay vì TFAA. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{10}BrN_3$, 239,0; m/z tìm được, 240,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61

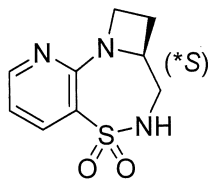
(d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,12–3,03 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,52–1,45 (m, 3H).

Chất trung gian 112: Etyl (*E*)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat.



Hỗn hợp gồm 7-bromo-3-etyl-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 111, 1,05 g, 4,37 mmol), etyl acrylat (2,1 mL, 19,4 mmol), trietylamin (1,6 mL, 11,5 mmol), và $Pd(OAc)_2$ (338 mg, 1,51 mmol) trong DMA (12 mL) được khử khí bằng cách sục nitơ qua hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 125 °C. Sau 18 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được lọc qua đất điatomit. Sản phẩm lọc được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các lớp được phân tách. Các chiết xuất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó được hấp thụ trên đất điatomit để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (494 mg, 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259,1; m/z tìm được, 260,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,28–4,19 (m, 2H), 3,14–3,04 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,39–1,31 (m, 3H), 1,31–1,25 (m, 3H).

Chất trung gian 113: (**S*)-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



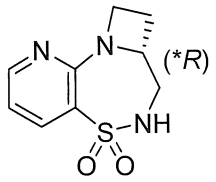
Bước A: tert-Butyl 2-((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl)azetiđin-1-cacboxylat. *tert*-butyl (azetiđin-2-ylmetyl) cacbamat (9,2 g, 49,5 mmol) và kali cacbonat (7,8 g, 56,6 mmol) bị lơ lửng trong hỗn hợp THF (100 mL) và nước (25 mL). Sau 5 phút, 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (10 g, 47,2 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được phân chia giữa nước và etyl axetat và các lớp được phân tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, các chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (17,9 g, 89 %). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tiếp tục tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{20}ClN_3O_4S$, 361,1; m/z tìm được, 261,7 M-CO_2t-Bu]$^-$

Bước B: *N*-(azetiđin-2-ylmetyl)-2-clopyriđin-3-sulfonamit. TEA (17,4 mL, 251 mmol) được thêm vào dung dịch tert-butyl 2 - (((2-clopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)azetiđin-1-cacboxylat (17,9 g, 41,9 mmol) trong DCM (80 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 15 giờ, phân tích TLC cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (10,5 g, 96 %). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tiếp tục tinh chế thêm.

Bước C: (**S*)-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Cs_2CO_3 (38,5 g, 118 mmol) được thêm vào dung dịch *N*-(azetiđin-2-ylmetyl)-2-clopyriđin-3-sulfonamit (10,3 g, 39,4 mmol) trong DMSO (150 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 130 °C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó đổ trên nước. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat và các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng (4,35 g, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z tìm được, 226,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (dd, J = 1,8, 4,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 6,95 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,16–4,06 (m, 1H), 4,04–3,93 (m, 1H), 3,67–3,56 (m, 1H), 3,34–3,26 (m, 2H), 2,31–2,19 (m, 1H), 2,18–2,09 (m, 1H). Hỗn hợp đồng phân 7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để thu

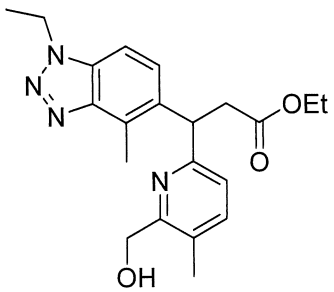
được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất (2,05 g) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z tìm được, 226,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35–8,30 (m, 1H), 7,99–7,93 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,97–6,91 (m, 1H), 4,15–4,07 (m, 1H), 4,04–3,94 (m, 1H), 3,65–3,57 (m, 1H), 3,41–3,26 (m, 2H), 2,30–2,19 (m, 1H), 2,19–2,09 (m, 1H). \

Chất trung gian 114: (*R)-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (2,09 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 113 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z tìm được, 226,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35–8,30 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,14–4,06 (m, 1H), 4,04–3,94 (m, 1H), 3,66–3,57 (m, 1H), 3,42–3,26 (m, 2H), 2,30–2,18 (m, 1H), 2,18–2,09 (m, 1H).

Chất trung gian 115: Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat.



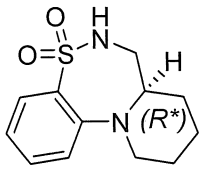
Bước A: Etyl (*E*)-3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. Hỗn hợp etyl (*E*)-3-(6-(axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl)acrylat (Chất trung gian 15, 3,5 g, 13 mmol), 5-bromo-1-etyl-4-metyl-1H-

benzo[*d*][1,2,3]triazol (Chất trung gian 16, 4,1 g, 17 mmol), DIPEA (5,2 g, 40 mmol), và 1,4-đioxan (30 mL) được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp. Sau 5 phút, Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (680 mg, 1,3 mmol) được thêm vào và sau đó hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó đổ trên nước. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat và các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (3,9 g, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{26}N_4O_4$, 422,2; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Etyl (*E*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat. Hỗn hợp etyl (*E*)-3-(6-(axetoxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (3,9 g, 9,2 mmol), K_2CO_3 (3,8 g, 28 mmol), và EtOH (10 mL) và THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp được đổ vào nước. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat và các chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu (3,6 g, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{24}N_4O_3$, 380,2; m/z tìm được, 381,1 $[M+H]^+$.

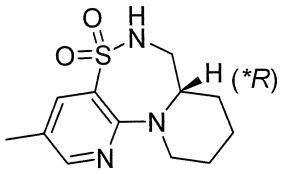
Bước C: Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(6- (hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) propanoat. Hỗn hợp gồm etyl (*E*)-3- (1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5- metylpyriđin-2-yl)acrylat (3,6 g, 9,5 mmol) và Raney niken (3 g) trong etyl axetat (30 mL) được khuấy trong môi trường khí hyđro ở nhiệt độ phòng. Sau 36 giờ, huyền phù được lọc qua đất điatomit và sản phẩm lọc được cô đặc đến khô để thu được hợp chất tiêu đề (3,5 g) được kết hợp với mẻ thứ hai của hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự (2 g). 5,5 g hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Synergi Max-RP, 250 x 50 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 5 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với axit formic 0,225 %) để tạo sản phẩm tinh khiết (3,3 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,2; m/z tìm được, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,00–4,89 (m, 2H), 4,62 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39–3,32 (m, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian 116: (*R*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



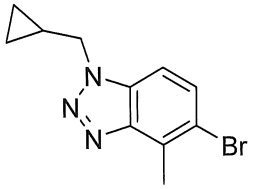
Đồng phân rửa giải thứ hai (2,16 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 76 đã được đặt ký hiệu (*R*): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80–7,67 (m, 1H), 7,61–7,57 (m, 1H), 7,43–7,34 (m, 1H), 7,19–7,13 (m, 1H), 7,03–6,95 (m, 1H), 3,79–3,67 (m, 1H), 3,55–3,33 (m, 3H), 3,08–2,98 (m, 1H), 1,75–1,50 (m, 6H).

Chất trung gian 117: (*R**)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit.



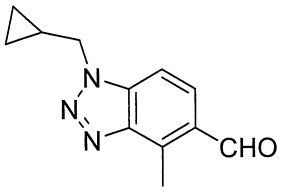
Đồng phân rửa giải thứ hai (289 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 77 đã được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z tìm được, 268,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 8,07–8,00 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,20–4,09 (m, 2H), 3,49–3,39 (m, 1H), 3,34–3,25 (m, 1H), 3,21–3,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,74–1,52 (m, 6H).

Chất trung gian 118: 5-bromo-1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.



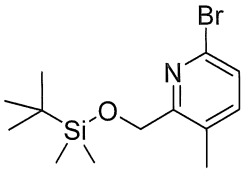
Hợp chất tiêu đề (84 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 16 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay vì etylamin ở Bước A, DMF thay vì axit axetic làm dung môi ở Bước B, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ thay vì sắt ở Bước C, axetonitril/nước thay vì axit axetic/nước ở Bước D và hydrat axit 4-metylbenzen sulfonic làm phụ gia ở Bước D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76–7,72 (m, 1H), 7,70–7,65 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,40–1,28 (m, 1H), 0,56–0,49 (m, 2H), 0,48–0,42 (m, 2H).

Chất trung gian 119: 1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo [d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt.



Hợp chất tiêu đề (34,3 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 28 bằng cách sử dụng 5-bromo-1- (xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (Chất trung gian 118) thay vì 7-bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin, trietylamin thay vì K_3PO_4 làm bazơ và etanol thay cho đioxan/nước làm dung môi trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{13}N_3O$, 215,1; m/z tìm được, 216,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,43–1,32 (m, 1H), 0,58–0,52 (m, 2H), 0,51–0,45 (m, 2H).

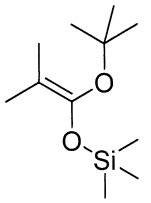
Chất trung gian 120: 6-bromo-2-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metylpyriđin.



Bước A. (6-bromo-3-metylpyriđin-2-yl)metanol. Phản ứng này được thực hiện trong hai mẻ bắt đầu với 30 g axit 6-bromo-3-metylpicolinic cho mỗi mẻ. Hỗn hợp boran tetrahyđrofuran(1 M trong THF, 280 mL, 280 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch axit 6-bromo-3-metylpicolinic (30 g, 139 mmol) trong THF (100 mL) ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0 °C và nước (500 mL) được thêm vào từ từ cho đến khi quá trình chuyển hóa khí kết thúc. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hai mẻ được kết hợp tại điểm này. Hỗn hợp kết hợp được tách chiết bằng etyl axetat tạo ra một số phân đoạn hữu cơ. Các phân đoạn này được kết hợp, làm khô qua natri sunfat, lọc, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề là dầu không màu (50 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

Bước B: 6-bromo-2-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metylpyriđin. TBSCl (56 g, 372 mmol) được thêm vào dung dịch được làm nguội bằng đóa (6-bromo-3-metylpyriđin-2-yl)metanol (50 g, 247 mmol) và imiđazol (37,2 g, 546 mmol) trong DCM (500 mL). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ và bước này tạo thành huyền phù. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua đất điatomit. Sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ–etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu.

Chất trung gian 121: ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan.

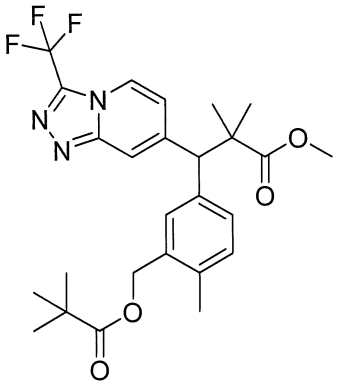


Bước A: *tert*-butyl isobutyrat. Thêm từng giọt dung dịch *tert*-butanol (19 mL, 200 mmol) trong DCM (40 mL) trong 5 phút vào dung dịch isobutyryl clorua (20 mL,

190 mmol) trong DCM (90 mL). Sau đó, thêm từ từ từng giọt trietylamin (40 mL, 290 mmol). DCM bổ sung (40 mL) được thêm vào theo sau sự bổ sung DMAP (1,1 g, 10 mmol). Sau 18 giờ, dung dịch HCl 1 M được thêm vào cho đến khi hỗn hợp là hai pha và mỗi lớp đồng nhất. Các lớp được tách riêng và phần chứa nước được tách chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và nước muối. Các chiết xuất hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng cách chưng cất (nhiệt độ bể 125 °C và nhiệt độ đầu 85–90 °C với bước làm nguội bằng nước đá của bình thu nhận) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất lỏng trong suốt, không màu (18,3 g, 67 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,42 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

Bước B: ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan. Dung dịch *n*-butylliti 1,6 M trong hexan (20,5 mL, 32,8 mmol) được thêm vào dung dịch điisopropylamin (5 mL, 35,7 mmol) trong THF (25 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Sau 10 phút, thêm từng giọt dung dịch *tert*-butyl isobutyrat (4,3 g, 30 mmol) trong THE (10 mL). Sau 30 phút, clotrimetylsilan (4,5 mL, 35,5 mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được lấy ra khỏi bể làm nguội và để ấm đến nhiệt độ phòng trong. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được đổ vào dung dịch nước đá và hexan. Các lớp được phân tách. Phần hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề có dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

Chất trung gian 122: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: 3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Lọ được trang bị thanh khuấy được thêm hỗn hợp 3-(triflometyl)-7-vinyl- [1,2,4] triazolo [4,3-*a*]pyriđin, (Chất trung gian 110, 8,98 g, 33,8 mmol), kali vinyltrifloborat (9,63 g, 71,9 mmol), kali photphat (31,1 g, 144 mmol), 1,1'-bis (điphenylphosphino)ferroxen-paladi (II) điclorua điclometan (1,41 g, 1,71 mmol), 1,4-đioxan (88 mL) và nước cất (16 mL). Dung dịch được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua nó trong 10 phút, sau đó đậy nắp lọ và đặt trong bể cát đã được gia nhiệt ở 100 °C. Sau 1 giờ, lọ được lấy ra khỏi cát nóng và để nguội xuống đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được phân chia giữa ete và nước muối. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (5,74 g, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6F_3N_3$, 213,1; m/z tìm được, 214,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt. Osmi tetroxit (2,5 % khối lượng trong dung dịch *tert*-butanol, 14 mL, 1,38 mmol) được thêm vào dung dịch 3 - (trifluorometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyridin (5,72 g, 26,8 mmol) trong 1,4-đioxan (120 mL) và nước cất (40 mL) dưới áp suất dương của nitơ ở nhiệt độ phòng sau đó bổ sung ngay lập tức natri periodat (17 mL, 81,4 mmol) tạo thành ppt màu trắng. Sau 18 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và phân chia giữa ete và nước. Nước muối được thêm vào và phần chứa nước được tách chiết ba lần bằng DCM. Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat) để tạo thành bọt màu trắng. Bọt được hòa tan bằng DCM tối thiểu và sau đó thêm hexan cho đến khi chất rắn màu trắng rời ra khỏi dung dịch. Chất rắn màu trắng được phân lập bằng cách lọc chân không để thu được hợp chất tiêu đề (3,23 g, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_4F_3N_3O$ 215,1; m/z tìm được, 216,1 $[M+H]^+$.

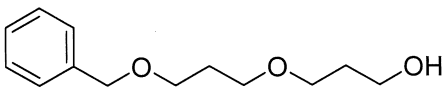
Bước C: 5-(hyđroxy(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. Thêm vào bình sấy khô có gắn bình ngưng hồi lưu và đầu vào khí argon 3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyridin-7-carbalđehyt. (1,7 g, 8 mmol), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzylpivalat (Chất trung gian 42, 3,1 g, 9,3 mmol), kali cacbonat (3,6 g, 26 mmol), paladi clorua (106 mg, 0,598 mmol), tri(1-naphtyl)phosphin (169 mg, 0,397 mmol) và THF (86 mL). Phản ứng được đun nóng trong bể cát thiết lập ở 75 °C. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và

thêm 2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzylpivalat, kali cacbonat, paladi clorua, và tri(1-naphtyl)phosphin bổ sung. Phản ứng được đun nóng trong bể cát thiết lập ở 75 °C. Sau 6 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp được phân chia giữa ete và nước. Các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (2,5 g, 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 5-(clo-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. 5-(hyđroxy(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat (1,35 g, 3,20 mmol) and DCM (39 mL) được thêm vào lọ trong điều kiện áp suất dương của nitơ theo sau bởi thionyl clorua (0,20 mL, 2,73 mmol). Sau 20 phút, hỗn hợp được phân chia giữa DCM và nước cất. Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,40 g, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{21}ClF_3N_{33}$, 439,1; m/z tìm được, 440,1 [M+H]+.

Bước E: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Bình có argon được thêm 5-(clo(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat (1,40 g, 3,18 mmol), DCM (82 mL), đimetyl keten metyl trimetylsilyl axetal (0,970 mL, 4,77 mmol) và inđi (III) bromua (228 mg, 0,637 mmol). Sau 18 giờ, đương lượng bổ sung của mỗi đimetyl keten metyl trimetylsilyl axetal và inđi (III) bromua được thêm vào. Sau 4 ngày, hỗn hợp được phân chia giữa hexan–DCM và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư màu cam sáng được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (438 mg, 27 %) là bọt có màu cam nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{30}F_3N_3O_4$, 505,2; m/z tìm được, 506,5 $[M+H]^+$.

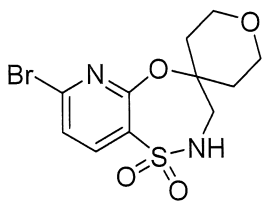
Chất trung gian 123: 3-(3-(benzyloxy)propoxy)propan-1-ol.



Bước A: 3-(benzyloxy)propyl-4-metylbenzensulfonat. 3-(benzyloxy)propan-1-ol (10,0 g, 60,2 mmol), *p*-toluensulfonyl clorua (17,2 g, 90,2 mmol), trietylamin (25,0 mL, 179 mmol), và điclometan (100 mL) được khuấy ở 20 °C trong 3 giờ trước khi đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng điclometan (2X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 5:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (18 g) dưới dạng dầu màu nâu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 7H), 4,40 (s, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H).

Bước B: 3-(3-(benzyloxy)propoxy)propan-1-ol. Natri hyđrua trong dầu khoáng (6,0 g, độ tinh khiết 60 %, 0,15 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch propan-1,3-điol (17,0 g, 223 mmol) và DMF (40 mL) ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội lại đến 0 °C, sau đó thêm vào dung dịch 3-(benzyloxy)propyl 4-metylbenzensulfonat (18,0 g) và DMF (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt ở 80 °C trong 12 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (40 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (2X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 1:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (9,0 g, 71 %) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,25 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 4H).

Chất trung gian 124: 7'- bromo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



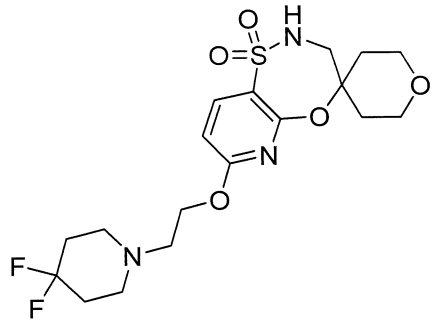
Bước A: 6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (32,0 mL, 206 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 6-bromo-2-clopyriđin-3-amin (30,0 g, 145 mmol) và axetonitril (150 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút trước khi thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit (26,0 mL, 219 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ dẫn đến bước điều chế dung dịch 6-bromo-2-cloropyriđin-3-điazoni tetrafloborat. Đồng (I) clorua (22,0 g, 222 mmol) và axit axetic (120 mL) được thêm vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1 L riêng biệt. Hỗn hợp này được làm nguội đến 0 °C, sục khí SO_2 (> 1,3 M) ở 0 °C trong 1 giờ để điều chế dung dịch lưu huỳnh. Tại thời điểm này, dung dịch 6-bromo-2-cloropyriđin-3-điazoni tetrafloborat ở trên, cũng đã được làm nguội đến 0 °C, được thêm từng giọt vào dung dịch lưu huỳnh đã được làm nguội đến 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Sản phẩm lọc được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (200 mL), khuấy trong 20 phút, sau đó tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (2X) và nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 10:1, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (24 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: 6- bromo-2-clo-*N*-(4-hyđroxytetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. Dung dịch 2-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (48 g) và THF (100 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 4-(aminometyl) tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (2,5 g, 152 mmol), K_2CO_3 (65 g, 470 mmol), THF (100 mL) và H_2O (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ với sự gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: 7'- bromo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. *t*-BuOK (5,5 g, 49 mmoL) được thêm vào các phần của

dung dịch 6-bromo-2-clo-*N*-((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (10 g) và DMSO (40 mL) được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng với H_2O (50 mL) và pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH = 6 bằng HCl 1 N (20 mL) tạo thành huyền phù. Chất rắn của huyền phù được phân lập qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa (20 mL) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (7,0 g), được kết hợp với một mẻ khác 7'-bromo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (14 g) để thu được 21 g sản phẩm cần tinh chế. Sau đó 21 g sản phẩm được trộn với etyl axetat (30 mL) và chất rắn được tách riêng thông qua bước lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 50 mL) và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (18,5 g) có dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, m/z tìm được 349,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 4H).

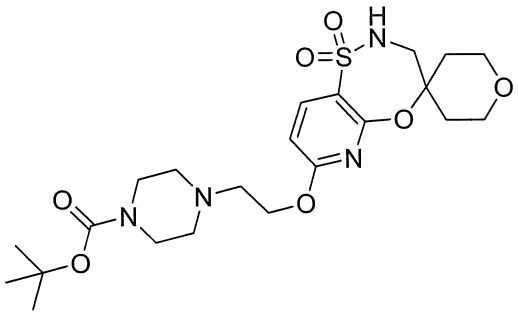
Chất trung gian 125: 7'-(2-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hai mẻ NaH (164 mg, 60 % phân tán trong dầu, 4,1 mol) được thêm vào dung dịch (4,4-điflopiperiđin-1-yl)etan-1-ol (655 mg, 3,97 mmol) trong toluen (5,0 mL), được làm nguội đến 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 10 phút, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy thêm 50 phút. Dung dịch này sau đó được chuyển qua ống tiêm vào bình áp suất có nắp vặn 48 mL trong môi trường N_2 chứa 7'-bromo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo [2, 3-b][1,4,5] oxatiazepin]1',1'-đioxit (500 mg,

1,32 mmol, Chất trung gian 124), tris (đibenzyliđienaxeton)đipalađi(0) (121 mg, 0,13 mmol) và [1,1'-binaphtalen] -2-yl-đi-tert-butylphosphin (105 mg, 0,26 mmol). Phản ứng sau đó được đun nóng đến 100 °C trong18 giờ. Sau thời gian đó, được để nguội xuống đến nhiệt độ phòng và thêm 0,15 mL AcOH. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc qua tấm đất điatomit. Hỗn hợp lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: metanol/ DCM, 0:1 đến 1:10, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (202 mg, 35 %). $MS_{(ESI)}$: khối lượng được tính cho $C_{18}H_{25}F_2N_3O_5S$ 433,1, m/z tìm được 434,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,64 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 4H), 1,62 (d, J = 4,3 Hz, 4H).

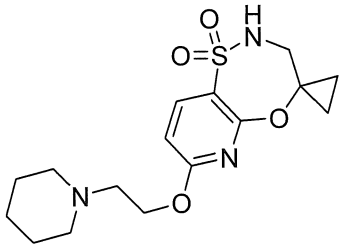
Chất trung gian 126: *tert*-butyl 4-(2-((1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat.



Natri hydrua (65 mg, 1,6 mmol) được thêm vào dung dịch tert-butyl 4 - (2-hyđroxyetyl) piperazin-1-cacboxylat (1020 mg, 4,4 mmol) trong DMSO (6,0 mL) trong môi trường N_2 và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. 7'-clo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b] [1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (300 mg, 0,98 mmol, Chất trung gian 68) sau đó được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và tách chiết bằng etyl axetat (4X). Các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: MeOH/DCM; 0:100 đến 1:10, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (382 mg, 78 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20

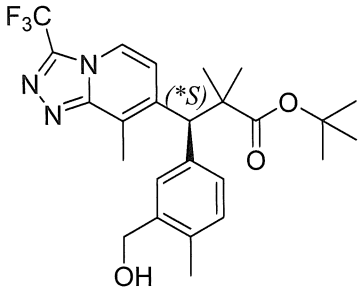
(s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (ddd, J = 13,1, 9,2, 4,2 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 10,8, 3,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,62 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,39 (s, 9H).

Chất trung gian 127: 7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Thêm7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (400 mg, 1,5 mmol, Chất trung gian 67), 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol (595 mg, 4,6 mmol), xesi cacbonat (1,5 g, 4,6 mmol), chất tiền xúc tác Josiphos Pd(0) G3 (142 mg, 0,15 mmol) và DMA (10 mL) vào bình áp suất có nắp vặn 48 mL trong môi trường N_2. Hỗn hợp được sục N_2 trong 5 phút và gia nhiệt đến 100 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứngđược làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ vào hỗn hợp nước muối/nước theo tỷ lệ 50/50 và tách chiết bằng etyl axetat. Các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: MeOH/DCM; 0:100 đến 3:20, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (240 mg, 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}N_3O_4S$ 353,1, m/z tìm được 354,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,59 (s, 4H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 2H), 0,71 - 0,66 (m, 2H).

Chất trung gian 128: *tert*-Butyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Hỗn hợp gồm 7-bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-*a*] pyriđin (60,0 g, 214 mmol, Chất trung gian 24, kali triflo (vinyl) borat (57,0 g, 426 mmol), K_3PO_4 (136 g, 641 mmol), 1,4-đioxan (500 mL), và H_2O (100 mL) được sục Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (9,4 g, 13 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí Ar một lần nữa trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (200 mL). Phần dư được đổ vào H_2O (500 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat; 10:1 đến 1:1, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (42 g, 86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_8F_3N_3$, 227,1; m/z được tìm thấy, 228,1 $[M+H]^+$.

Bước B: -8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt. $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (1,36 g, 3,69 mmol) được thêm vào dung dịch 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (21 g, 92 mmol) và 1,4-đioxan (700 mL) và H_2O (nước cất, 700 mL). $NaIO_4$ (59 g, 276 mmol) được thêm và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc, dập tắt bằng H_2O (600 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:/etyl axetat; 10:1 đến 3:1, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6F_3N_3O$, 229,1; m/z được tìm thấy, 230,1 $[M+H]^+$.

Bước C: (3-(((*Tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. *i*-PrMgCl•LiCl (80,6 mL, 1,3 M trong THF, 105 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp tert-butyl - ((5-iođo-2-metylbenzyl)oxy)đimetylsilan (27,8 g, 76,7 mmol) và THF (200 mL) đã được làm nguội đến

-15 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -15 °C trong 1 giờ, sau đó thêm từng giọt dung dịch 8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-cacbalđehyt (16 g, 70 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, được làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi được dập tắt bằng NH_4Cl (500 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 20:1 đến 2:1, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (24 g, 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$ 465,2, m/z tìm được 466,3 $[M+H]^+$.

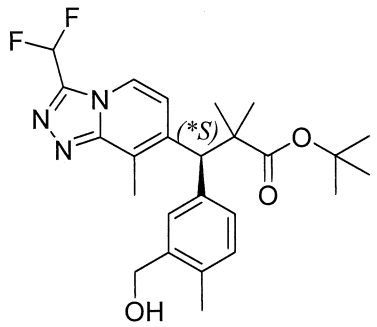
Bước D: *tert*-butyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. 2,2,2-tricloaxetonitril (431 µL, 4,30 mmol) được thêm vào dung dịch (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol (1,0 g, 2,1 mmol), DBU (64 µL, 0,43 mmol), và 1,2-dichloroethane (5 mL) under N_2. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng ((1-(tert-butoxy) -2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (4,65 g, 21,5 mmol) và BF_3•Et_2O (0,24 mL, 1,9 mmol) được thêm vào và khuấy phản ứng thêm 1,5 giờ trước khi dập tắt bằng H_2O (30 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 20:1 to 5:1, rửa giải građien) thu được hợp chất tiêu đề (380 mg, 27,9 %). LC-MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{44}F_3N_3O_3Si$ 591,3, m/z được tìm thấy 592,3 $[M+H]^+$.

Bước E: *tert*-butyl- 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. TBAF (7,3 mL, 1 M trong THF, 7,3 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat(2,15 g, 3,63 mmol) và THF (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi được từ từ dập tắt bằng H_2O (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (3X), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế ban đầu bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 10:1 đến 1:1, rửa giải građien) tạo thành

hợp chất tiêu đề (1,3 g, 75 %). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z tìm được 478,2 $[M+H]^+$.

Bước F: *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp của etyl 3- (3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3- (8-metyl-3- (triflometyl) - [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin-7- yl) đồng phân propanoat (1,3 g, 2,7 mmol) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với NH_3 0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ nhất (561 mg, 43 %) được đặt ký hiệu (*S). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z tìm được 478,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 5,04 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Chất trung gian 129: *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (5-iođo-2-metylphenyl)metanol. Hỗn hợp boran tetrahyđrofuran (276 mL, 1 M trong THF, 276 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp axit 5-iođo-2-metylbenzoic (60,0 g, 229 mmol) và THF (500 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm nóng ở 50 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến 0 °C. Từng giọt hỗn hợp này được xử lý bằng H_2O (250 mL), khuấy trong 1 giờ nữa với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng, và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô

trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (55 g, 97 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 3H).

Bước B: *tert*-butyl((5-iođo-2-metylbenzyl)oxy)đimetylsilan. TBSCl (37,0 g, 245 mmol) được thêm vào dung dịch (5-iođo-2-metylphenyl) metanol (55,0 g, 222 mmol), imiđazol (30,6 g, 449 mmol), và điclometan (600 mL) được làm nguội đến 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 75 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội xuống đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được tạo thành trong quy trình được mô tả ở trên được phân lập thông qua quá trình lọc và sản phẩm lọc được cô đặc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (67 g, 83 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Bước C: *tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-vinylbenzyl)oxy)silan. $Pd(dppf)Cl_2$ (5,5 g, 7,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp của *tert*-butyl ((5-iođo-2-metylbenzyl)oxy) đimetylsilan (67,0 g, 185 mmol), kali triflo (vinyl) borat (50,0 g, 373 mmol), K_3PO_4 (119 g, 561 mmol), 1,4-đioxan (700 mL) và H_2O (140 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 3 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (100 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (42,1 g, 87 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 17,6, 0,7 Hz, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Bước D: 3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylbenzalđehyt. K_2OsO_4•$2H_2O$ (2,91 g, 7,90 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-vinylbenzyl)oxy)silan (42,0 g, 158 mmol), 1,4-đioxan (500 mL) và H_2O (500 mL). Hỗn hợp được được xử lý từ từ bằng $NaIO_4$(102 g, 477 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Huyền phù thu được được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3X). Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Những chiết xuất

này thu được một số phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:/etyl axetat; 1:0 đến 10:1, rửa giải gradien) tạo thành hợp chất tiêu đề (34,7 g, 83 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Bước E: 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin. 2-flu-4-iođo-3-metylpyriđin (50,0 g, 211 mmol) được thêm vào bình đáy tròn 1 L có chứa hyđrazin hyđrat (345 mL, 7,11 mol). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 50 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù tạo thành được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (3X), sau đó được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (50,2 g, 96 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước F: 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. 2,2,2-trifloaxetic anhyđrit (502 mL, 4,04 mmol) được thêm từng giọt vào 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin (50,2 g, 202 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 75 °C trong 32 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. PH của dung dịch được điều chỉnh đến pH 7-8 bằng dung dịch NaOH 5 N. Huyền phù tạo thành được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (3X), trước khi được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (56,8 g, 79 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6F_2IN_3$, 309,0 m/z tìm được, 310,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Bước G: (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. *i*-PrMgCl•LiCl (33,5 mL, 1,3 M trong THF, 43,6 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin và THF (150 mL) đã được làm nguội đến -20 °C. Hỗn hợp được khuấy ở -20 °C trong 1 giờ. Tại thời điểm này, dung dịch 3 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylbenzalđehyt (9,6 g, 36 mmol) và THF (50 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ với bước làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trước khi dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50 mL), đổ vào H_2O (30 mL), và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ, được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat, 10:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (5 g) được sử dụng mà không cần phải tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$, 447,2 m/z tìm được, 448,2 $[M+H]^+$.

Bước H: (-7-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. $SOCl_2$ (3,6 mL, 50 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (3 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)(3-(điflometyl)-8-metyl- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (27,3 g, 40,9 mmol), 2,6-đi-*tert*-butylpyriđin (23 mL) và điclometan (180 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 20 phút trước khi được điều chỉnh pH bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước đến pH = 7. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 5:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (18,5 g).

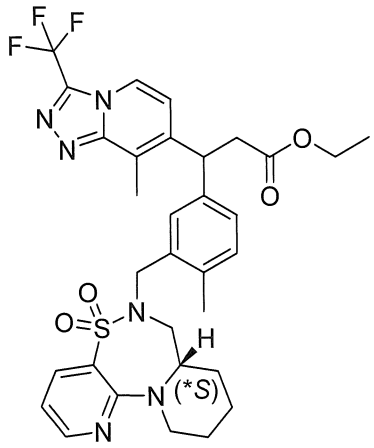
Bước I: *tert*-butyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. $InBr_3$ (3,06 g, 8,63 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((3 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)clometyl)-3- (điflometyl) -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (17,5 g, 37,6 mmol), ((1-(tert-butoxy) -2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (81,28 g, 375,6 mmol) và điclometan (200 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường N_2 trong 3 ngày trước khi dập tắt bằng H_2O (50 mL). Hỗn hợp này được kết hợp với mẻ *tert*-butyl 3-(3- (((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl) -8-metyl-[1,2, 4]triazolo [4,3-*a*] pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat khác và các phần hữu cơ và các phần chứa nước được phân tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 3:1, rửa giải građien) để tạo thành 23 g hợp chất tiêu đề. Nguyên liệu còn được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột YMC-Triart Prep C18, 150 mm x 40 mm x 7 µm, dung môi rửa giải: 70 % đến 100 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với HCOOH 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (7,6 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,57 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 4,73

(s, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,19 - 1,16 (m, 9H), 0,75 (s, 9H), -0,02 - -0,09 (m, 6H).

Bước J: *tert*-butyl -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. TTBAF (28,3 mL, 1 M trong THF, 28,3 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) -2,2-đimetylpropanoat-(8,1 g, 14 mmol) và THF (80 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy 5 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi được đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ, được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 2:3, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,4 g, 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$, 459,2 m/z tìm được, 460,3 $[M+H]^+$.

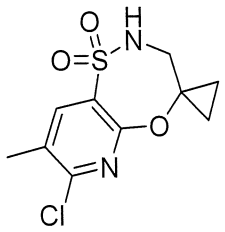
Bước K: (**S*)-*tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl) benzofuran-2-yl)propanoic được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm, dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong IPA với NH_3 0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ nhất (2,46 g, 37 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$, 459,2 m/z tìm được, 460,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,58 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

Chất trung gian 130: Etyl 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Dung dịch etyl 3-(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-*a*] pyriđin-7-yl)propanoat (1,5 g, 3,56 mmol, Chất trung gian 25) trong THF (25 mL) được thêm (* S) -7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d: 2 ', 3'-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (1,3 g, 4,97 mmol) và triphenylphosphin (1,4 g, 5,34 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đồng nhất, điisopropyl azođicacboxylat (1,2 mL, 5,94 mmol) được thêm vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào bicacbonat bão hòa và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/Hexan; 0:100 đến 40:60, rửa giải gradien) tạo được hợp chất tiêu đề (1450 mg, 62 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$ 656,2, m/z tìm được 657,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 131: 7'- clo -8'- metyl-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 2,6-đicloro-5-metylpyriđin-3-amin. NCS (32,9 g, 246 mmol) đã được thêm từng phần vào dung dịch 2-clo-5-metylpyriđin-3-amin (35,0 g, 245 mmol) và axetonitril

(250 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 35 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù thu được được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 4:1, rửa giải gradien) tạo thành hợp chất tiêu đề (45 g, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_6Cl_2N_2$ 176,0 m/z tìm được 176,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07 (s, 1H), 5,65 (br s, 2H), 2,53 (s, 3H).

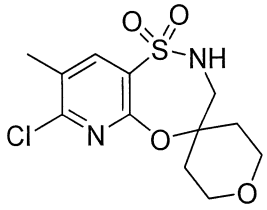
Bước B: 2,6-điclo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (56,0 mL, 365 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 2,6-điclo-5-metylpyriđin-3-amin (43,0 g, 243 mmol) và axetonitril (300 mL) mà đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 10 phút, xử lý bằng từng giọt *tert*-butyl nitrit (44,0 mL, 370 mmol), tiếp theo là khuấy thêm ở 0 °C trong 2 giờ nữa để điều chế dung dịch 2,6-điclo- 5-metylpyriđin-3-điazoni tetrafloborat. Đồng (I) clorua (36,0 g, 364 mmol) và axit axetic (300 mL) được trộn và làm nguội đến 0 °C trong một bình riêng. Sau đó, đồng clorua/axit axetic này được xử lý bằng dung dịch 2,6-điclo-5-metylpyriđin-3-điazoni tetrafloborat ở trên, dung dịch này cũng đã được làm nguội đến 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua một tấm điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0 đến 1:1, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (39,5 g) dưới dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

Bước C: 2,6-điclo-*N*-((1-hyđroxyxyclopropyl)metyl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit. Thêm 1- (aminometyl)xyclopropanol (4,30 g, 49,4 mmol) vào hỗn hợp K_2CO_3 (28,7 g, 208 mmol), THF (100 mL) và H_2O (20 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 2,6-điclo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua (18,0 g, 69,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong nước và được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 1:1, rửa giải gradien) tạo thành hợp chất tiêu đề (12 g, 49 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho

$C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3S$, 3; m/z tìm được, 310,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,42 (s, 4H).

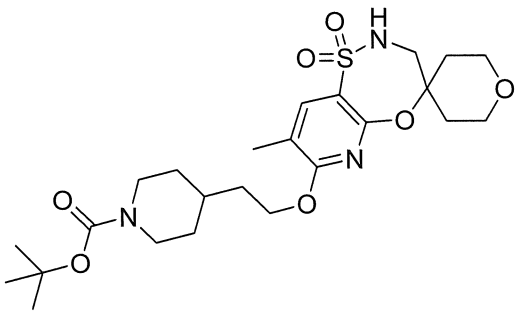
Bước D: 7'- clo-8'-metyl-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Dung dịch 2,6-điclo-*N*-((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit (11,0 g, 35,3 mmol) và DMSO (80 mL) được thêm*t*-BuOK (10,0 g, 89,1 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 90 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0 đến 3:2, rửa giải građien). Sản phẩm còn được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế pha đảo (pha tĩnh: Cột PREPL-M Xbridge BEH C18 250 mm x 50 mm x 10 µm; chất rửa giải, CH_3CN/H_2O (với NH_3 0,04 % và 10 mM NH_4HCO_3) 10 % đến 43 %, rửa giải građien) để thu được sản phẩm tiêu đề (2,3 g, 23 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}ClN_2O_3S$, 274,0 m/z tìm được, 275,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 3,52 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

Chất trung gian 132: 7'-clo-8' metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



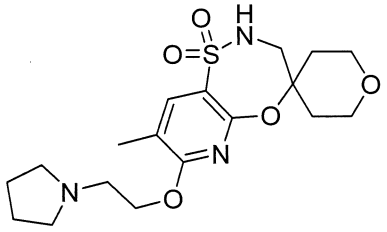
Hợp chất tiêu đề (8,48 g, 63 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 131 trong đó 4 - (aminometyl)tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol được sử dụng thay cho 1-(aminometyl) xyclopropan-1-ol trong bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$, 318,0 m/z tìm được, 318,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,71 - 1,51 (m, 4H).

Chất trung gian 133: *tert*-butyl 4-(2-((1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat.



Hợp chất tiêu đề (450 mg, 93 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 126, trong đó tert-butyl 4-(2-hyđroxyetyl-piperiđin)-1-cacboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl 4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat và 7'-clo-8'-metyl-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b] [1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 132) được sử dụng thay cho 7'-clo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian, 68). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{37}N_3O_7S$ 511,2, m/z tìm được 412,1 $[M+H-boc]^+$.

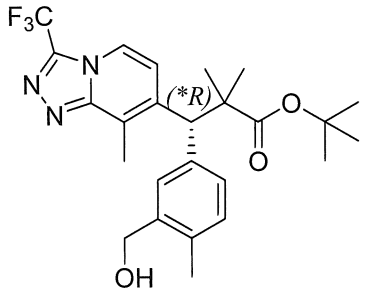
Chất trung gian 134: 8'- metyl-7-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (1405 mg, 51 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 126, trong đó 2-(pyroliđin-1-yl)etan-1-ol được sử dụng thay cho tert-butyl 4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat và 7'-clo-8'-metyl-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b] [1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung

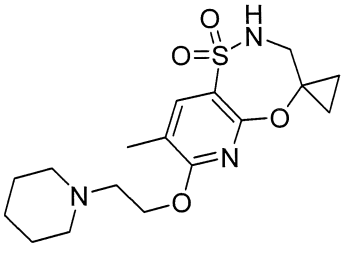
gian 132) được sử dụng thay cho 7'-clo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian, 68). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,2, m/z tìm được 398,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 135: *tert*-butyl (**R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



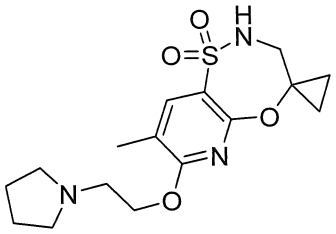
Hỗn hợp của *tert*-butyl 3-(3- (hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7- yl) đồng phân propanoat (1,3 g, 2,7 mmol, Chất trung gian 128, bước E) các đồng phân được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong i-PrOH và H_2O với NH_3 0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ hai (535 mg, 41 %) đã được đặt ký hiệu (**R*). LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z tìm được 478,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 5,03 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Chất trung gian 136: 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



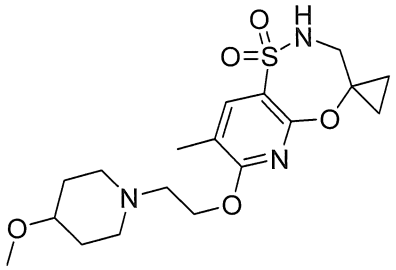
Hợp chất tiêu đề (274 mg, 42 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{25}N_3O_4S$, 367,2; m/z tìm được, 368,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,08 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,65 - 1,53 (m, 4H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,17 - 1,08 (m, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 2H).

Chất trung gian 137: 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



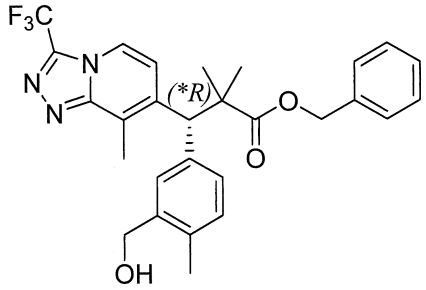
Hợp chất tiêu đề (512 mg, 41 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) và 2-(pyroliđin-1-yl)etan-1-ol thay vì 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}N_3O_4S$, 353,1; m/z tìm được, 354,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 138: 7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



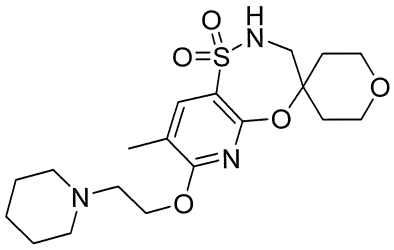
Hợp chất tiêu đề (250 mg, 71 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) và 2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etan-1-ol thay vì 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}N_3O_5S$, 397,2; m/z tìm được, 398,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 139: Benzyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (2,48 g, 99 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 71, trong đó metyl (*R) -3- (3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoat (Chất trung gian 141) được sử dụng thay cho metyl (*S)-3-(3 -hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoat ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 421,2 m/z tìm được 422,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,33 - 1,22 (m, 6H).

Chất trung gian 140: 8'- metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



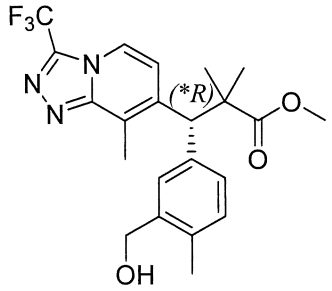
Bước A: 6- bromo-2-clo-*N*-(4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)-5-metylpyriđin-3-sulfonamit. K_2CO_3 (26,2 g, 189 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 4-(aminometyl) tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (14,0 g, 83,5 mmol) và THF: H_2O (230 mL, 4:1) được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0 °C và sau đó được xử lý bằng 6-bromo-2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua (23,1 g, 75,7 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ trước khi được đổ vào nước (80 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (27,8 g, 83 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$, 399,7 m/z tìm được, 400,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 4H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3 H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,33 (d, J = 13,0 Hz, 2H).

Bước B: 7'-bromo-8'- metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. t-BuOK (7,91 g, 70,5 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 6-bromo-2-clo-*N* - ((4-hyđroxytetrahyđro)-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (14,1 g, 35,2 g) trong DMSO (110 mL) đã được làm nguội ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 100 °C trong 2 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (60 mL), và pH được điều chỉnh bằng HCl 1 N (100 mL) đến pH = 6. Huyền phù tạo thành được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (60 mL) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (10,08 g). Chất rắn này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột YMC Triart C18, 250 mm x 50 mm x 7 µm; dung môi

rửa giải: 10 % đến 40 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với NH3 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (7,13 g, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$, 363,2 m/z tìm được, 363,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,61 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 - 1,55 (m, 4H).

Bước C: 8'- metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol) được thêm vào hỗn hợp 7'-bromo-8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (2,5 g, 6,9 mmol), 2-(piperiđin-1-yl)etanol (2,67 g, 20,7 mmol), chất tiền xúc tác JosiPhos G3 (0,64 g, 0,70 mmol), và DMA (30 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 95 °C trong 16 giờ trước khi được dập tắt bằng H_2O và tách chiết bằng etyl axetat (2X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 đến 0:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,1 g, 69 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{19}H_{29}N_3O_5S$, 411,5 m/z tìm được, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,66 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,60 (s, 4H), 1,51 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,33 (m, 2H).

Chất trung gian 141: Metyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: (5-bromo-2-metylphenyl)metanol. Hỗn hợp boran tetrahyđrofuran (250 mL, 1 M trong THF, 250 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp axit 5-bromo-2-metylbenzoic (45,0 g, 209 mmol) và THF (400 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 2 giờ rồi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh

thêm đến 0 °C và được dập tắt bằng cách thêm từ từ MeOH (250 mL) và nó được kết hợp với một mẻ (5-bromo-2-metylphenyl)metanol khác và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và được rửa bằng nước (200 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (2X) thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (87,8 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Bước B: 5-bromo-2-metylbenzyl pivalat. Pivaloyl clorua (119 mL, 966 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (5-bromo-2-metylphenyl) metanol (87,8 g, 437 mmol), trietylamin (243 mL, 1,75 mol), và điclometan (800 mL) được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ trước khi đổ vào nước (600 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng điclometan (2X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ, được kết hợp, rửa bằng nước muối (300 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ, đồng đẳng) để tạo hợp chất tiêu đề (160 g, 96 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).

Bước C: 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl pivalat. 5-bromo-2-metylbenzyl pivalat (40,0 g, 140 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (53,5 g, 211 mmol), KOAc(55,1 g, 561 mmol) và 1,4-đioxan (600 mL) được trộn và sục bằng N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng Pd(dppf)Cl_2 (8,2 g, 11 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 một lần nữa trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 90 °C trong 4 giờ trước khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, đổ vào trong H_2O (200 mL), và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ, được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu này được kết hợp với một mẻ 2-metyl-5- (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl pivalat khác và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 10: 1, đồng đẳng) để tạo ra sản phẩm (120 g), còn được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột SANPONT C18, 250 mm x 50 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 50 % đến 95 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với TFA 0,1 %) để tạo thành hợp chất tiêu đề (77,1 g) dưới dạng

chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (s, 9H).

Bước D: 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. 7-bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a] pyriđin (36,5 g, 130 mmol), kali triflo (vinyl) borat (34,9 g, 261 mmol), K_3PO_4 (83,0 g, 391 mmol), 1,4-đioxan (350 mL), và H_2O (70 mL) được trộn và sục khí Ar trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (4,8 g, 6,6 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được sục khí Ar trong 5 phút nữa và sau đó được gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, kết hợp với một mẻ 8-metyl-3- (triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin khác và được lọc qua một tấm đất điatomit. Phần dư được đổ vào H_2O (160 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 10:1 đến 3:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (48,4 g).

Bước E: -8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt. $K_2OsO_4•2H_2O$ (1,6 g, 4,3 mmol) được thêm vào dung dịch 8-metyl-3-(triflometyl)-7-vinyl-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pyriđin (24,0 g, 105 mmol) và 1,4-đioxan (700 mL) và H_2O nước cất (700 mL). $NaIO_4$ (72,3 g, 338 mmol) sau đó được thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Huyền phù được lọc qua một tấm đất điatomit, sản phẩm lọc được kết hợp với một mẻ 8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyriđin-7-cacbalđehyt khác, và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (100 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:/etyl axetat, 10:1 đến 3:1, rửa giải gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (45,2 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_6F_3N_3O$, 229,1 m/z tìm được, 229,8 $[M+H]^+$.

Bước F: 5-(hyđroxy(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. 8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt (25,6 g, 112 mmol), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl pivalat (44,54 g, 134,1 mmol), $P(1\text{-nap})_3$ (18,4 g, 44,6 mmol), K_2CO_3 (77,2 g, 559 mmol), và THF (600 mL) được trộn và sục khí Ar trong 5 phút sau đó thêm vào $PdCl_2$ (3,96 g, 22,3 mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được đun nóng đến

75 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được kết hợp thêm với hai mẻ 5-(hyđroxy(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat bổ sung, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng metanol (2X). Sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat, 1:0 đến 2:3, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (61 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Bước G: 5-(clo(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat. Thionyl clorua (117 mL, 1,61 mol) được thêm vào dung dịch 5-(hyđroxy(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metyl)-2-metylbenzyl pivalat (61,0 g, 140 mmol) và điclometan (1 L). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (74 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

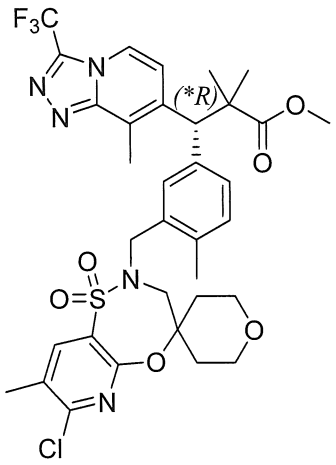
Bước H: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. 5- (clo(8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metyl) -2-metylbenzyl pivalat (69,0 g, 129 mmol), ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (74,3 g, 426 mmol), điclometan (1 L) và $InBr_3$ (10,54 g, 29,73 mmol) được trộn, sục khí Ar trong 5 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường Ar trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (250 mL) và được tách chiết bằng điclometan. Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được làm khô bằng Na_4SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat, 100:1 đến 3:1, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (31 g, 46 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 519,2; m/z tìm được 520,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

Bước I: Metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch natri metoxit trong MeOH (37,0 mL, 25 % khối lượng, 162 mmol) vào dung dịch metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy) metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) propanoat (26 g, 50 mmol) và MeOH (250 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, kết hợp với một mẻ metyl 3-(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3- (8-metyl-3-(triflometyl))-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat khác, đổ vào dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (200 mL), và tách chiết bằng DCM (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat, 100:1 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (21 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

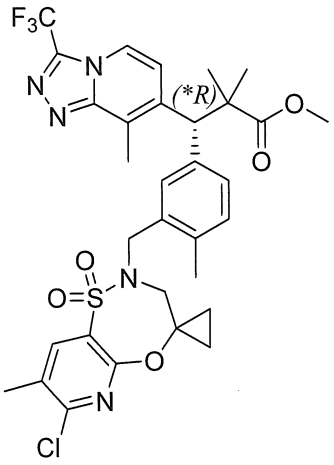
Bước J: (**R*)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp đồng phân metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7- yl)propanoat được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 5 µm; dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong IPA và H_2O với NH_3 0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ hai (8,5 g, 39 %) đã được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; m/z tìm được 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Chất trung gian 142: Metyl (**R*)-3-(3-((7'-clo-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiropyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



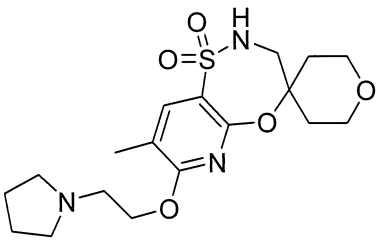
Hợp chất tiêu đề (230 mg, 91 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 11 trong đó metyl (*R) 3-(3-(hyđroxy metyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 141) được sử dụng thay cho etyl 3-(1- (xiclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 7'-clo-8'-metyl-2,2', 3,3 ', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 132) thay cho (*S)-7a-metyl-6,7,7a, 8,9,19-hexahyđropyrido[2,3-*f*] pyrollo [2,1-d] [1,2,5] tiađiazepin 5,5- đioxit (Chất trung gian 39) ở bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{37}ClF_3N_5O_6S$, 735,2; m/z tìm được, 736,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 2H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 5H), 3,40 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (ddd, *J* = 19,5, 14,0, 2,6 Hz, 2H), 1,51 (ddd, *J* = 13,5, 11,4, 4,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Chất trung gian 143: Metyl (*R)-3-(3-((7'-clo-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (726 mg, 93 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 11 trong đó metyl (*R) 3-(3-(hyđroxy metyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 141) được sử dụng thay cho etyl 3-(1- (xiclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 7'-clo-8'-metyl-2', 3'đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) thay cho (*S)-7a-metyl-6,7,7a, 8,9,19-hexahyđropyrido[2,3-*f*] pyrollo [2,1-d] [1,2,5] tiađiazepin 5,5- đioxit (Chất trung gian 39) ở bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}ClF_3N_5O_5S$, 691,2; m/z tìm được, 692,2 $[M+H]^+$.

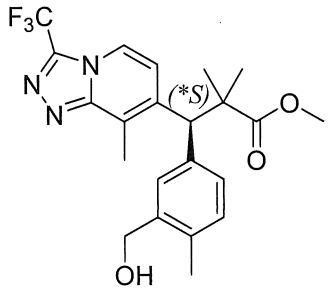
Chất trung gian 144: 8'- metyl-7-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (667 mg, 61 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 140 trong đó 2 - (pyroliđin-1-yl)etanol được sử dụng thay cho 2-(piperiđin-1-yl)etanol trong bước C. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{27}N_3O_5S$, 397,5 m/z tìm được, 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (m,

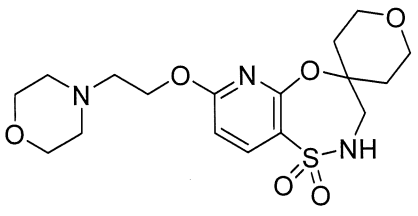
1H), 7,84 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,68 - 2,63 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 4H), 1,60 (s, 4H).

Chất trung gian 145: Metyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hỗn hợp đồng phân metyl 3-(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7- yl)propanoat (Chất trung gian 48) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 5 µm; dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong IPA và H_2O với NH_3 0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ nhất (8,5 g, 39 %) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; m/z tìm được 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,30 - 1,25 (m, 1H).

Chất trung gian 146: 7'-)(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,65,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 6-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua. HBF_4 (32,0 mL, 206 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 6-bromo-2-clopyriđin-3-amin (30,0 g, 145 mmol) và axetonitril (150 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Sau đó, thêm từng giọt *tert*-butyl nitrit (26,0 mL, 219 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ để tạo thành dung dịch 6-bromo-2-clopyriđin-3-điazoni tetrafloborat. Đồng (I) clorua (22,0 g, 222 mmol) và axit axetic (120 mL) được trộn và làm nguội đến 0 °C trong một bình riêng. Khí SO_2 (> 1,3 M) được sục qua hỗn hợp được duy trì ở 0 °C trong 1 giờ. Tại thời điểm này, dung dịch 6-bromo-2-clopyriđin-3-điazoni tetrafloborat, đã được làm nguội đến 0 °C, được thêm vào từng giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (1X). Hỗn hợp thu được được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (200 mL), khuấy trong 20 phút, được khuấy trong 20 phút và sau đó tách chiết bằng etyl axetat (3X). Các chiết xuất này thu được một số phân đoạn hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (2X) và nước muối (1X), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 10:1, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (24 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

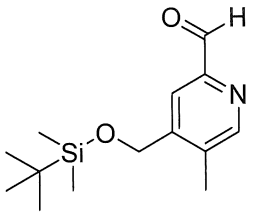
Bước B: 6- bromo-2-clo-*N*-((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit. Dung dịch 2-bromo-2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (48 g) và THF (100 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp 4-(aminometyl) tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (2,5 g, 152 mmol), K_2CO_3 (65 g, 470 mmol), THF (100 mL) và H_2O (50 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ và làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 1:0 đến 1:1, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: 7'- bromo-2,2'3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. *t*-BuOK (5,5 g, 49 mmoL) được thêm vào các phần của dung dịch 6-bromo-2-clo-*N*-((4-hyđroxytetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyriđin-3-sulfonamit (10 g) và DMSO (40 mL) được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C

trong 2 giờ, trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng H_2O (50 mL) và pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH = 6 bằng HCl 1 N (20 mL). Huyền phù được phân lập qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa (20 mL) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (7,0 g), được kết hợp với một mẻ khác của hợp chất tiêu đề (14 g), để tạo thành 21 g hợp chất tiêu đề. Sau đó sản phẩm (21 g) được trộn với etyl axetat (30 mL) và huyền phù được được tách riêng thông qua bước lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 50 mL) và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (18,5 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, m/z tìm được 349,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 4H).

Bước D: 7'-)(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,65,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. Natri hyđrua trong dầu khoáng (5,20 g, độ tinh khiết 60 %, 130 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 2-morpholinoetanol (14,0 g, 107 mmol) và toluen (150 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 0,5 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý bằng 7'-bromo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (18 g, 52 mmol),S-tol-BINAP (1,4 g, 2,1 mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (930 mg, 1,02 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 0 °C trong 16 giờ trước khi dập tắt bằng axit axetic (8 mL). Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit và tấm này được rửa bằng etyl axetat (500 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat = 10:1 đến 0:1, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (8,0 g, 38 %). Hỗn hợp này được kết hợp với một mẻ khác của hợp chất tiêu đề và được trộn với ete dầu mỏ/etyl axetat, 10: 1 (50 mL) và huyền phù được phân lập thông qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng đietyl ete (50 mL) trước khi sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (14,2 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{25}N_3O_6S$ 399,5, m/z tìm được 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 4H), 1,65 - 1,51 (m, 4H).

Chất trung gian 147: 4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt.



Bước A: 4-iođo-5-metylpyriđin-2(1*H*)-on. HCl đậm đặc (12 M, 400 mL, 4,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-flo-4-iođo-5-metylpyriđin (200 g, 844 mmol) trong 1,4-đioxan (400 mL), và H_2O (400 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ vào trong H_2O (1200 mL). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 16 giờ và sau đó phân lập thông qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (100 mL x 3) và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (116 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho C_6H_6INO 234,95: m/z tìm được, 235,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,66 (br. s., 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

Bước B: Metyl 5-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat. 4-iođo-5-metylpyriđin-2 (1*H*)-one (60,0 g, 255 mmol) và K_2CO_3 (70,57 g, 510,6 mmol) được thêm vào bình đáy tròn 2 L và hỗn hợp thu được được xử lý bằng MeOH (1000 mL). Hỗn hợp được sục khí Argon trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(Ac)_2$ (6,88 g, 30,6 mmol), dcpp•BF_4 (31,26 g, 51,06 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80 °C trong 48 giờ trong môi trường CO (50 psi), sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được kết hợp với một mẻ 5-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat khác và sau đó lọc và rửa bằng MeOH (100 mL). Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được đổ vào H_2O (1500 mL) và pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH = 5 bằng HCl cô đặc. Hỗn hợp sau đó được lọc và được tách chiết bằng etyl axetat (1 L x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (34 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_9NO_3$, 167,06; m/z tìm được, 167,8 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 2-clo-5-metylisonicotinat. Metyl 5-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-cacboxylat (68 g) được cho vào vào một bình đáy tròn dung tích 1 L chứa $POCl_3$ (600 g, 3,91 mol). Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp được đổ vào H_2O (600 mL) và được

tách chiết bằng etyl axetat (600 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 10:1) để tạo hợp chất tiêu đề (38 g, sản lượng 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_8ClNO_2$ 185,02; m/z tìm được, 186,0 $[M+H]^+$.

Bước D: (2-cloro-5-metylpyriđin-4-yl)metanol. $NaBH_4$ (11,4 g, 301 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 2-clo-5-metylisonicotinat (28,0 g, 151 mmol), NaOMe (407 mg, 7,53 mmol) và MeOH (400 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được dập tắt bằng H_2O (400 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (400 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (21 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho C_7H_8ClNO, 157,03; m/z tìm được, 157,8 $[M+H]^+$.

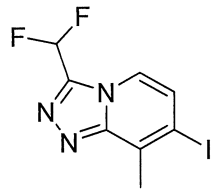
Bước E: 4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -2-clo-5-metylpyriđin. TBSCl (26,1 g, 173 mmol) được thêm vào dung dịch (2-clo-5-metylpyriđin-4-yl)metanol (21,0 g, 133 mmol), 1*H*-imiđazol (27,2 g, 400 mmol) và điclorometan (500 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm này được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 10:1) để tạo hợp chất tiêu đề (35 g, sản lượng 97 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 271,1; m/z tìm được, 272,1 $[M+H]^+$.

Bước F: 4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metyl-2-vinylpyriđin. 4-(((tert-Butyldimetylsilyl) oxy) metyl) -2-clo-5-metylpyridin (35,0 g, 129 mmol) được thêm vào hỗn hợp của kali triflo(vinyl)borat (34,4 g, 257 mmol), K_3PO_4 (82,0 g, 386 mmol), 1,4-đioxan (400 mL) và H_2O (100 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(dppf)Cl_2$ (4,71 g, 6,44 mmol). Hỗn hợp tạo thành được sục khí với N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy và gia nhiệt ở 90 °C trong 13 giờ trong môi trường N_2. Sau khoảng thời gian này, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua tấm đất điatomit, như Celite®, và tấm được rửa bằng etyl axetat (200 mL). Sản phẩm lọc được đổ vào H_2O (500 mL) và hỗn hợp tạo thành được tách chiết với etyl axetat (500 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế

trong hai mẻ bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 10:1) để tạo hợp chất tiêu đề (mẻ 1: 22 g, sản lượng 65 %; mẻ 2: 10 g, sản lượng 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 263,17; m/z tìm được, 264,3 $[M+H]^+$.

Bước G: 4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt. $K_2OsO_4•2H_2O$ (559 mg, 1,52 mmol) được thêm vào dung dịch (((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metyl-2-vinylpyriđin (10,0 g, 38,0 mmol), 1,4-đioxan (200 mL) và H_2O (200 mL). Hỗn hợp tạo thành được được xử lý bằng $NaIO_4$ (26,0 g, 122 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Huyền phù được lọc qua một tấm đất điatomit như là Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Sản phẩm lọc được dập tắt bằng nước (200 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được kết hợp với mẻ khác của cùng một hợp chất và tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 10:1) để tạo hợp chất tiêu đề (mẻ 5,9 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{23}NO_2Si$, 265,15; m/z tìm được, 266,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Chất trung gian 148: 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin.

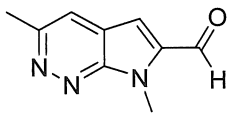


Bước A: 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin. 2-flu-4-iođo-3-metylpyriđin (23,4 g, 98,7 mmol) được thêm hyđrazin hyđrat (47 mL, 630 mmol). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 60 °C trong 24 giờ trước khi làm nguội ở nhiệt độ phòng. Dung dịch NaOH 3 N (60 mL) và nước (60 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 30 phút. Kết tủa tạo thành được phân lập thông qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng nước và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (20,4 g, 83 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_8IN_3$, 249,0; m/z tìm được, 250,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. 2,2,2-trifloaxetic anhyđrit (18,9 mL, 162 mmol) được thêm từng giọt vào 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-

metylpyriđin (26,9 g, 108 mmol). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 90 °C trong 20 giờ trước khi làm nguội ở nhiệt độ phòng. PH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch chứa nước bão hòa Na_2CO_3. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được trộn với hexan và etyl axetat, và chất rắn được lọc để thu được hợp chất tiêu đề (29,6 g, sản lượng 88,7 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6F_2IN_3$, 308,96. m/z tìm được, 310,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,39 – 7,10 (m, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 3H).

Chất trung gian 149: 3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-cacbalđehyt.



Bước A: *N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. 3-clo-6-metylpyriđazin (200 g, 1,56 mol) và CH_3NH_2/MeOH (3000 mL, 30 % khối lượng) được đưa vào bể phản ứng áp suất 5000 mL. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 110 °C. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Bánh lọc được rửa bằng 1000 mL ete dầu hỏa và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (210 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: 4-bromo-*N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. *N*, đimetylpyriđazin-3-amin (210 g, 1,71 mol, lượng), axit axetic (2100 mL), natri axetat (140 g, 1,71 mol) và brom (809 g, 5,06 mol) cho vào bình đáy tròn 3 cổ 5000-mL làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ của nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 65 °C qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 2000 mL dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. PH của dung dịch thu được được điều chỉnh đến pH = 9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước bổ sung và sau đó dung dịch được tách chiết bằng etyl axetat. Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (điclometan/metanol, 40:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (64 g, sản lượng 19 % qua hai bước).

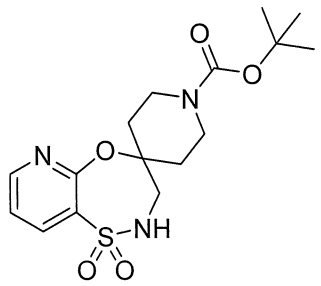
Bước C: 4-(3,3-đietoxyprop-1-yn-1-yl)-*N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. 4-bromo-N, 6-đimetylpyriđazin-3-amin (10 g, 49,49 mmol), *N, N*-đimetylformamit (100 mL), TEA (25,12 g, 248,25 mmol) và 3,3-đietoxyprop-1-yn (7,64 g, 59,61 mmol) được cho vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL. Dung dịch được sục N_2 trong 5 phút. Sau đó, thêm điclopaladi bis (triphenylphosphan) (1,74 g, 2,48 mmol) và đồng iođua (940 mg, 4,94 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50 °C trong 2 giờ. Sau thời gian, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được dập tắt bằng 400 mL $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat. Sự chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu này được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat đến 1:2) để tạo hợp chất tiêu đề (9,9 g, sản lượng 80 %).

Bước D: 6-(đietoxymetyl)-3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin. *N*, đimetylpyriđazin-3-amin (10 g, 40,11 mmol) vàNMP (100 mL), được cho vào bình đáy tròn 3 cổ 250-mL làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ của nitơ và sau đó dung dịch được làm nguội đến 0 °C. KO^tBu (1,8 g, 16,04 mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ. Sau đó phản ứng bị dập tắt bằng cách bổ sung 200 mL nước/đá và được tách chiết bằng etyl axetat (3x100 mL). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch NaCl chứa nước bão hòa (2x100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (CombiFlash-1, C18 silica gel, pha động: ACN/H_2O (5 mmol/L NH_4HCO_3) = 30/70 tăng lên ACN/ H_2O (5 mmol/L NH_4HCO_3) = 40/70), tạo ra hợp chất tiêu đề (6,0 g, sản lượng 60 %).

Bước E: 3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-cacbalđehyt. Cho 6-(đietoxymetyl)-3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin (10 g, 40,11 mmol) và 1,4-đioxan (100 mL) đã được làm lạnh đến 0 °C vào trong bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ của nitơ. 6N hyđro clorua (100 mL) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch thu được được tách chiết bằng etyl axetat (2x200 mL) và pH của lớp nước được điều chỉnh đến pH = 9 bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp chứa nước được tách chiết với etyl axetat (3x200 mL). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô

trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (6,0 g, sản lượng 85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_9N_3O$, 175,07; m/z tìm được, 176,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

Chất trung gian 150: *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1' 1'-đioxit.

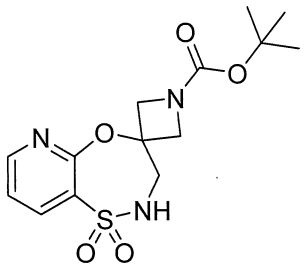


Bước A: tert-Butyl 4-(((2-clopyriđin) -3-sulfonamiđo)metyl-4-hyđroxypiperiđin-1-cacboxylat. 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua (6 g, 28 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp *tert*-butyl 4-(aminometyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat (20 g), K_2CO_3 (9,78 g, 70,8 mmol), THF (100 mL), và H_2O (20 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 4 giờ sau đó đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được trộn với ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 50 mL) và chất rắn được tách riêng thông qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 5 mL x 2) và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (6,8 g, sản lượng 52 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{24}ClN_3O_5S$, 405,11; 405,11 m/z tìm được, 305,9 $[M-Boc+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,99 (br s, 2H), 2,88 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,41 (br s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 – 1,29 (m, 3H).

Bước B: *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin]-1-cacboxylat 1' 1'-đioxit. *t*-BuOK (4,7 g, 42 mmol) được thêm vào dung dịch *tert*-butyl 4-((2-clopyriđin-3-sulfonamiđo)metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-cacboxylat (6,8 g, 17 mmol) trong DMSO (70 mL) đã được làm nguội đến 0 °C. Hỗn hợp

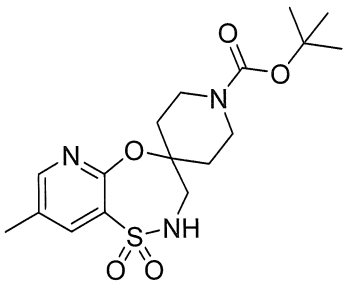
được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm 110 °C. Phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 4). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 2:3, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (4,8 g, sản lượng 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}N_3O_5S$, 369,14; m/z tìm được, 370,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 – 8,46 (m, 1H), 8,45 – 8,38 (m, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,33 – 3,14 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Chất trung gian 151: *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1' 1'-đioxit.



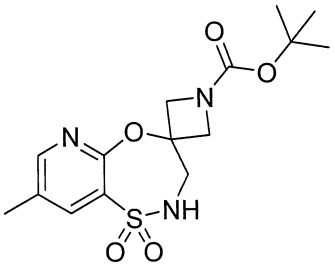
Hợp chất tiêu đề (6,3 g, sản lượng 55 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 150 trong đó *tert*-butyl 3-(aminometyl)-3-hyđroxyazetiđin-1-cacboxylat được sử dụng thay cho *tert*-butyl 4-(aminometyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-cacboxylat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{20}ClN_3O_5S$, 341,10; 341,10 m/z tìm được, 286,1 [M-*t*-Bu+H]+. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 – 8,51 (m, 1H), 8,36 – 8,26 (m, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,82 – 3,75 (m, 2H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Chất trung gian 152: *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1' 1'-đioxit.



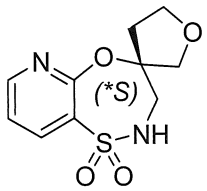
Hợp chất tiêu đề (8,3 g, sản lượng 67 %) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 150 trong đó sử dụng 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua thay vì 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, 383,15; m/z tìm được, 384,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,31 – 8,29 (m, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 3,73 – 3,54 (m, 2H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Chất trung gian 153: *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1' 1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (3,8 g, sản lượng 62 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 150 trong đó 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua được sử dụng thay cho 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua và *tert*-butyl 3-(aminometyl)-3-hyđroxyazetiđin-1-cacboxylat được sử dụng thay cho *tert*-butyl 4-(aminometyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-cacboxylat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{21}N_3O_5S$, 355,12; m/z tìm được, 300,1 [M-*t*-Bu+H]+. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Chất trung gian 154: (*S*)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-cacbonitril. BF_3•Et_2O (105 g, 738 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy đihyđrofuran-3(2*H*)-on (60,5 g, 703 mmol) và TMSCN (73,2 g, 738 mmol) trong THF (1,2 L) trong khi duy trì nhiệt độ bên dưới 20 °C. Sau 16 giờ, dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 7. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tách chiết bằng etyl axetat. Bước này thu được một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, làm khô bằng natri sunphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (45 g, 57 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09 – 3,91 (m, 4H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H).

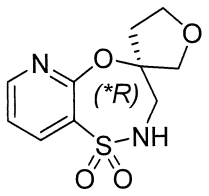
Bước B: 3-(aminometyl)tetrahyđrofuran -3-ol. Thêm từng giọt dung dịch 3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-cacbonitril (20,5 g, 181 mmol) trong THF (80 mL) vào dung dịch đang khuấyLAH (7,57 g, 199 mmol) trong THF (200 mL) ở 0 °C. Sau 3 giờ, lần lượt thêm nước (7,6 mL), dung dịch natri hyđroxit 15 % (7,6 mL), và sau đó nước (7,6 mL). Hỗn hợp được lọc và dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (15 g). Vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tiếp tục tinh chế thêm.

Bước C: 2-clo-*N*-((2-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)metyl) pyriđin-3-sulfonamit. 2-cloropyridin-3-sulfonyl clorua (25,9 g, 122 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy gồm 3-(aminometyl) tetrahyđrofuran-3-ol (15 g, 128 mmol) và kali cacbonat (42,1 g, 305 mmol) trong hỗn hợp THF (300 mL) và nước (75 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, nước (150 mL) được thêm vào và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và cô đặc được tách chiết bằng etyl axetat. Bước này thu được nhiều phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, làm khô bằng natri sunphat khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete

dầu hỏa-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (16,7 g, 46 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}ClN_2O_4S$, 292,0; m/z tìm được, 293,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,95 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H).

Bước D: (**S*)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. Hỗn hợp 2-clo-N - ((3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)metyl) pyriđin-3-sulfonamit (3 g, 10 mmol) và kali *tert*-butoxit (3,45 g, 30,7 mmol) trong DMF (60 mL) được làm ấm đến 80 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm dung dịch HCl 4 M trong metanol cho đến khi pH bằng 7. Hỗn hợp đồng phân đối quang được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp 2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin] 1', 1'-đioxit (4 g). Hỗn hợp đồng phân đối quang này được kết hợp với mẻ 2', 3', 4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin] 1',1'-đioxit (2,9 g) bổ sung. Đồng phân được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralcel OJ 10 µm 250 x 50 mm, pha động: CO_2 60 % và metanol 40 % với NH_3 0,1 %) để tạo hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối quang rửa giải thứ nhất (2,8 g) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; m/z tìm được, 256,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,51 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,77 – 3,58 (m, 4H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H).

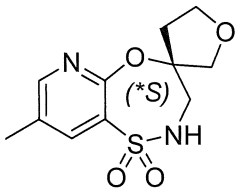
Chất trung gian 155: (**R*)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Đồng phân rửa giải thứ hai (2,8 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 154 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; m/z tìm được, 256,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,49 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 4,00

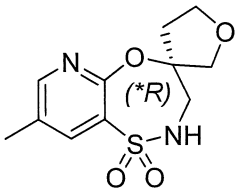
– 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 4H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H),

Chất trung gian 156: (*S)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



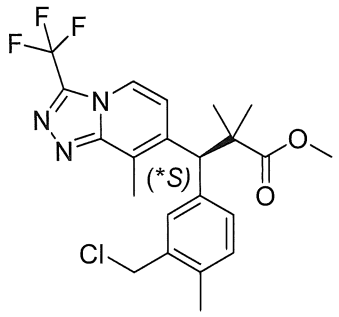
Hợp chất tiêu đề (2,6 g) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 154 sử dụng 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua thay vì 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua trong Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z tìm được, 270,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H),

Chất trung gian 157: (*R)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



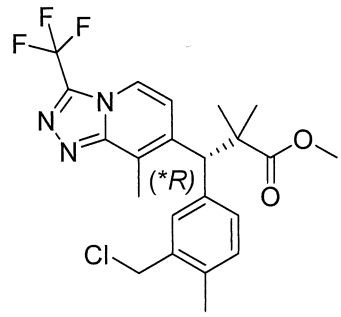
Đồng phân rửa giải thứ hai (2,8 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 156 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z tìm được, 270,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,73 – 3,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H),

Chất trung gian 160: Metyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Thionyl clorua (1,5 mL, 21 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo [4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 141, 400 mg, 0,919 mmol) trong điclometan (5 mL). Sau 16 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (420 mg). Vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tiếp tục tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28–7,22 (m, 2H), 7,18–7,14 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

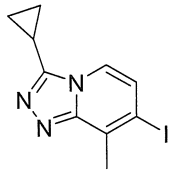
Chất trung gian 161: Metyl (*R)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (420 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 160 sử dụng *R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 145) thay vì metyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-

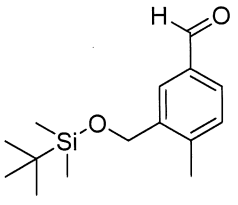
metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29–7,22 (m, 2H), 7,19–7,15 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Chất trung gian 162: 3-xyclopropyl-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin.



Xyclopropancacbalđehyt (6,9 mL, 92 mmol) được thêm vào hỗn hợp 2-hyđrazinyl-4-iođo-3-metylpyriđin n (Chất trung gian 52, 20 g, 80 mmol) trong DCM (80 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó được làm nguội trong bồn nước đá. Phenyl-l3-iođaneđiyl điaxetat (31 g, 96 mmol) được thêm từng phần trong vòng 2 phút, sau đó lấy phản ứng ra khỏi bể nước đá và làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp trở thành dung dịch trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và DCM. Hỗn hợp hai pha thu được được tách và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Người ta dùng hỗn hợp DCM và hexan để tạo kết tủa hợp chất tiêu đề (18,4 g, sản lượng 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{10}IN_3$, 299,0; m/z tìm được, 300,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 – 8,17 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,16 – 0,94 (m, 4H).

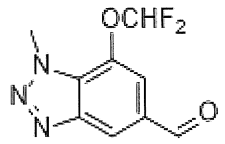
Chất trung gian 163: 3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylbenzalđehyt.



Bước A: *tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-vinylbenzyl)oxy)silan. Hỗn hợp ((5-bromo-2-metylbenzyl)oxy) (tert-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 75 g, 238 mmol), kali triflo (vinyl) borat (65 g, 485 mmol) và kali photphat (150 g, 707 mmol) trong nước (100 mL) và 1,4-đioxan (500 mL) được sục khí argon trong 5 phút. $Pd(dppf)Cl_2$ (9 g, 12 mmol) được thêm vào phản ứng và hỗn hợp thu được được sục argon trong 5 phút. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 110 °C qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và huyền phù được lọc. Sản phẩm lọc được hòa tan trong nước và được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (5-10 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (50 g, sản lượng 80 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,64 – 4,51 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 0,90 – 0,80 (m, 9H), 0,08 – -0,03 (m, 6H).

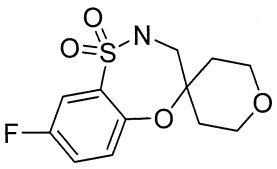
Bước B: 3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylbenzalđehyt. Kali đioxiđođioxoosmium đihydrat (9 g, 24 mmol) được thêm vào dung dịch tert-butylđimetyl ((2-metyl-5-vinylbenzyl)oxy)silan (Chất trung gian 163, Bước A, 110 g, 419 mmol) trong nước (500 mL) và 1,4-đioxan (500 mL). Natri periodat (270 g, 1262 mmol) được thêm và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sản phẩm lọc được hòa tan bằng nước và được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (5-10 % EtOAc/hexan) và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (SANPONT C18, axetonitril-nước, 10 mM NH_4HCO_3) để thu được hợp chất tiêu đề (82,7 g, sản lượng 74 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,03 – -0,10 (m, 6H).

Chất trung gian 164: 7-(điclometyl)-1-metyl-1*H*-benzo [d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt



Et_3N (2,8 g, 28 mmol) và trietylsilan (4,9 g, 42 mmol) được thêm vào 5-bromo-7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (3,8 g, 14 mmol), 1,3-bis (điphenylphosphino)propan (620 mg, 1,50 mmol) và DMF (60 mL). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $Pd(Ac)_2$ (307 mg, 1,37 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (440 mg, 0,601 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong khi đun nóng ở 80 °C trong môi trường CO (50 Psi) trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (60 mL) và tách chiết bằng điclometan (50 mL x 3). Chiết xuất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (52 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm tiêu đề, được tinh chế bằng FCC ((dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 10:1 to 2:1) để tạo hợp chất tiêu đề (1,38 g, 44 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_7F_2N_3O_2$, 227,05 m/z tìm được, 228,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 - 10,03 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,80 - 7,33 (m, 2H), 4,44 (s, 3H).

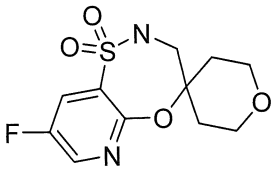
Chất trung gian 165: 8-flo-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran] 1,1-đioxit



8-Flo-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro[benzo[b][1,4,5] oxatiazepin-4,4'-pyran]1,1-đioxit (1,4 g, sản lượng 50 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 36 trong đó 2,5-điflobenzenesulfonyl clorua được sử dụng thay vì 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua ở Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{14}FNO_4S$, 287,06; m/z tìm được, 288,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 –

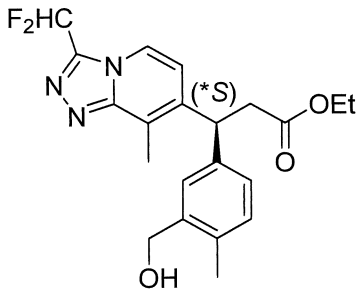
7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 3,59 – 3,45 (s, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 4H).

Chất trung gian 166: 8'- flo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit



8'-flo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1,1-đioxit (350 mg, sản lượng 24,4 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 36 trong đó 2-điflobenzenesulfonyl clorua được sử dụng thay vì 2-cloropyriđin-3-sulfonyl clorua ở Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}FN_2O_4S$, 288,06; m/z found, 289,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,34 – 8,15 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,79 – 3,64 (m, 3H), 3,08 – 2,95 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,39 (m, 2H).

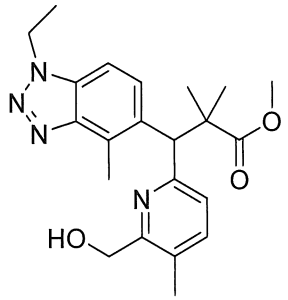
Chất trung gian 167: Etyl (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat.



Hỗn hợp đồng phân etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3- (hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat(Ví dụ 28, Bước C) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (2,42 g) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 403,4; m/z tìm

được, 404,2 $[M+H]^+$. Đồng phân rửa giải thứ hai được đặt ký hiệu là (*R), tuy nhiên Chất trung gian này không được sử dụng nữa.

Chất trung gian 168: Metyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(6-(hyđroxymetyl) -5- metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: 1-etyl-4-metyl-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-cacbaldehyt. Osmium tetroxit (0,40 mL, 1,56 mmol) được thêm vào hỗn hợp đang khuấy etyl (E)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl)acrylat (Chất trung gian 17, 1,0 g, 3,86 mmol) trong đioxan (25 mL) và nước (25 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau đó natri periodat (2,61 g, 12,2 mmol) được thêm vào ngay. Sau một giờ rưỡi, etyl axetat và nước được thêm vào cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan. Các lớp được phân tách, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (500 mg, 68 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}N_3O$, 189,1; m/z tìm được, 190,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,72 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Bước B: (6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpyriđin-2-yl) (1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) vào dung dịch 6-bromo-2 -(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metylpyriđin (Chất trung gian 120, 1,25 g, 3,96 mmol) trong THF (14 ml) ở -78 °C trong môi trường nitơ. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 phút để điều chế hỗn hợp phản ứng litiat. Thêm từng giọt dung dịch 1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt (750 mg, 3,96 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng tạo thành được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được

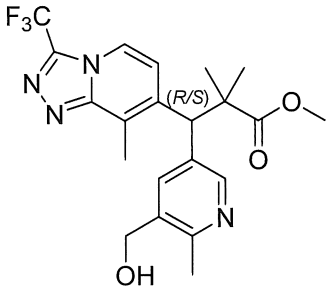
kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (800 mg, 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; m/z tìm được, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,79 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,53 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (d, J = 1,1 Hz, 6H).

Bước C: Metyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Tricloaxetonitril (0,49 ml, 4,88 mmol) và DBU (0,04 g, 0,28 mmol) được thêm vào dung dịch (6-(((tert-butylđimetylsilyl) oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(1-etyl -4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) metanol (800 mg, 1,88 mmol) trong ACN (22 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (0,76 g, 3,75 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng, tiếp theo là triflometanesulfonamit (263 mg, 0,94 mmol), và phản ứng là được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-50 % etyl axetat/hexan) để cung cấp hợp chất tiêu đề được tiếp tục mà không cần tinh chế thêm (600 mg, 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; m/z tìm được, 511,3 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(6-(hyđroxymetyl) -5- metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 2,35 ml, 2,35 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-đimetyl-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (600 mg, 1,18 mmol) và 3 giọt DMF trong THF (25 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề

(350 mg, 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; m/z tìm được, 397,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 169: Metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: ((4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol.n-butylliti (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 5-bromo-3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metylpyriđin (Chất trung gian 46, 4,0 g, 12,6 mmol) trong THF (47 ml) ở -78 °C trong môi trường nitơ. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 phút để điều chế hỗn hợp phản ứng litiat. Thêm từng giọt dung dịch 3-(triflometyl)-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin7-cacbalđehyt (Chất trung gian 28, 2,6 g, 10,3 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng tạo thành được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước và sau đó được tách chiết hai lần bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (3,0 g, 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z tìm được, 467,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,82 - 0,70 (m, 6H).

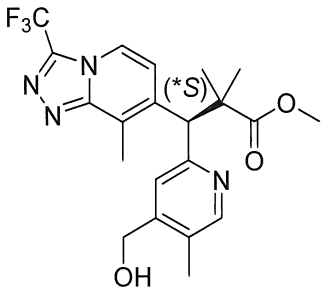
Bước B: 7-((5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thionyl clorua (3,03 mL, 41,8 mmol) được thêm vào dung dịch (4 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (15 g, 32 mmol) và 2,6-đi-

tert-butylpyriđin (14 ml, 64 mmol) trong DCM (160 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (11,6 g, sản lượng 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z tìm được, 485,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. ((1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (23,7 ml, 117 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -6-metylpyriđin-3-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (11,6 g, 23,9 mmol) trong DCM (119 ml). Inđi bromua (III) (2,6 g, 7,3 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được lọc, cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,0 g, sản lượng 40 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; m/z tìm được, 551,3 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 27 ml, 27 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(5-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-đimetylpropanoat (5,0 g, 9,1 mmol) trong THF (50 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết hai lần bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc, tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) và được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế có tính axit (0,05 % TFA trong nước, 0,05 % TFA trong axetonitril) để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,8 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (d, J = 19,6 Hz, 6H).

Chất trung gian 170: Metyl (*S) -3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: (4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) vào dung dịch khuấy 2-bromo-4-(((tert-butylđđimetylsilyl) oxy) metyl)-5-metylpyriđin (Chất trung gian 47, 2,0 g, 6,3 mmol) trong THF (14 ml) ở -78 °C trong nitơ. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 phút. Thêm từng giọt dung dịch 3-(triflometyl)-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 28, 1,2 g, 5,1 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,0 g, 42 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z tìm được, 467,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 15,6, 1,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 15,6, 1,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,78 (s, 9H), 0,84 - 0,72 (m, 1H), 0,05 (s, 3H).

Bước B: 7-((4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin. Thionyl clorua (0,3 mL, 4,2 mmol) được thêm vào dung dịch (4 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (1,5 g, 3,2 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (1,4 ml, 6,4 mmol) trong DCM (16 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp,

làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,0 g, sản lượng 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z tìm được, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,58 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,86 - 0,74 (m, 1H), 0,05 (s, 3H).

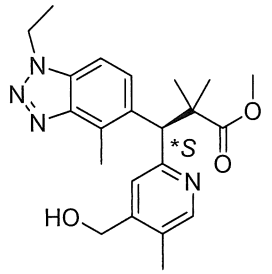
Bước C: Metyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (6,1 ml, 30 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (3,0 g, 6,2 mmol) trong DCM (31 ml). Inđi (III) bromua (0,67 g, 1,9 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, phản ứng được lọc, cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (0,5 g, sản lượng 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z tìm được, 551,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,76 - 0,70 (m, 1H), 0,14 - 0,07 (m, 6H).

Bước D: Metyl 3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 1,4 ml, 1,4 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-đimetylpropanoat (0,5 g, 0,9 mmol) trong THF (5 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (280 mg, sản lượng 71 %). Hỗn hợp raxemic này được sử dụng để điều chế Ví dụ 587 và được chỉ định là Chất trung gian 170-raxemic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J

= 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,86 - 2,82 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Bước E: Hỗn hợp (*R/S*)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl) -5-metylpyriđin -2-yl)-2,2-đimetyl-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7- yl)propanoat (1,5 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: ADH 2*25 cm, pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai, được đặt ký hiệu là (**R*), không được phân lập. Đồng phân rửa giải thứ nhất (573 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,86 - 2,82 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Chất trung gian 171: Metyl (**S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(4- (hyđroxymetyl) -5- metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(1-etyl-4-metyl--benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (1,6 M, 5,0 ml, 7,9 mmol) vào dung dịch khuấy 2-bromo-4-(((tert-butylđđimetylsilyl) oxy) metyl)-5-metylpyriđin (Chất trung gian 47, 1,7 g, 5,3 mmol) trong THF (11 ml) ở -78 °C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 phút. Thêm từng giọt dung dịch 1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt (Chất trung gian 22, 1,0 g, 5,3 mmol) trong THF (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất

tiêu đề (1,2 g, 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{34}N_4O_2Si$, 426,2; m/z tìm được, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,81 – 4,60 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

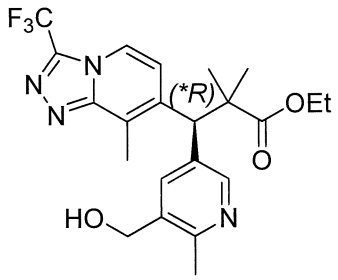
Bước B: Metyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Tricloaxetonitril (0,7 mL, 7,3 mmol) và DBU (63 g, 0,4 mmol) được thêm vào dung dịch (4-(((tert-butylđimetylsilyl) oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(1-etyl -4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) metanol (1,2 g, 2,8 mmol) trong ACN (14 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (1,1 g, 5,6 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng, tiếp theo là triflometanesulfonamit (0,4 g, 1,4 mmol), và phản ứng là được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để cung cấp hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp không tinh khiết được tiếp tục mà không cần tinh chế thêm (1,3 g, sản lượng 90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{42}N_4O_3Si$, 510,3; m/z tìm được, 511,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,69 (qd, J = 7,2, 2,1 Hz, 2H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 0H), 3,65 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H), 0,73 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

Bước C: Metyl (E)3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(4-(hyđroxymetyl) -5- metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylammoni florua (1 M trong THF, 5,1 ml, 5,1 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (1,3 g, 2,5 mmol) trong THF (28 ml) và 3 giọt DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (0,6 g,

sản lượng 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; m/z tìm được, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

Bước D: Hỗn hợp gồm (*R/S*)-metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (590 mg) được tinh chế và tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: OD-H 2*25 cm, pha động: 65 % CO_2, 35 % iPrOH, 0,1 % DEA, pha tĩnh: IG 2*25 cm, pha động: CO_2 70 %, EtOH 30 %, DEA 0,1 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (269 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O_3$, 396,2; m/z tìm được, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,57 – 4,43 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

Chất trung gian 172: Etyl (**R*)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: Etyl (*E*)-3-(8-metyl-8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat. 7-Bromo-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 24, 7,0 g, 25 mmol), (E)-etyl 3-(4, 4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) acrylat (7,35 g, 32,5 mmol), và Na_2CO_3 (7,95 g, 75,0 mmol) được thêm vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 250 mL và sau đó thêm 1,4-đioxan (75 mL) và nước (15 mL). Hỗn hợp được sục khí nitơ trong 5 phút và sau đó thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (1,83 g, 2,50 mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy ở 90 °C. Sau 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (100 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tách chiết nhiều lần bằng etyl axetat thu được nhiều phần hữu cơ. Các phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được

lọc, và được cô đặc để thu được phần dư. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat, 20:1 đến 5:1) để tạo hợp chất tiêu đề (7,0 g, 76 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{12}F_3N_3O_2$, 299,1; m/z tìm được, 299,9 $[M+H]^+$.

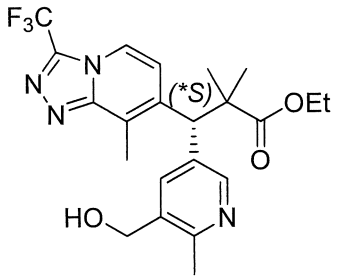
Bước B: Etyl (*E*)-3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat. (*E*)-Etyl 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat (6,8 g, 23 mmol), 5-bromo-3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metylpyriđin (Chất trung gian 46, 9,34 g, 29,5 mmol), DIPEA (8,81 g, 68,2 mmol), và 1,4-đioxan (80 mL) được thêm vào bình đáy tròn 250-mL. Hỗn hợp được sục khí nitơ trong 5 phút và sau đó thêm Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (1,16 g, 2,27 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 125 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (80 mL). Sản phẩm lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần dư. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat, 20:1 đến 5:1) để tạo hợp chất tiêu đề (6,0 g, 49 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{33}F_3N_4O_3Si$, 534,2; m/z tìm được, 535,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Etyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Raney niken (5,0 g, trong nước) được thêm vào dung dịch etyl (*E*)-3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat (6,0 g, 11 mmol) trong EtOH (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được lọc qua một tấm Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (60 mL). Sản phẩm lọc được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (5,2 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{35}F_3N_4O_3Si$, 536,2; m/z tìm được, 537,1 $[M+H]^+$.

Bước D: Etyl (**S*)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. TFA (6 mL) và ethyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (5,2 g) được thêm vào bình có đáy tròn dung tích 100 mL. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. $NaHCO_3$ chứa nước (60 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat thu được nhiều phần hữu cơ. Các phần được kết hợp,

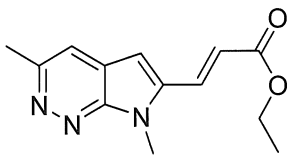
được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm (4,6 g) dưới dạng dầu. Vật liệu này được kết hợp với mẻ thứ hai (2 g) được thực hiện theo phương thức tương tự như trên. Vật liệu này được tinh chế bằng HPLC điều chế, sử dụng cột Phenomenex Gemini 250 mm x 50 mm (10 µm, dung môi rửa giải: 10 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong nước bằng 0,05 % (thể tích/thể tích) thêm amoniac). Các phần cất tinh khiết được kết hợp và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tạo huyền phù trong nước (10 mL), làm đông lạnh và đông khô để thu được hợp chất tiêu đề (4,3 g, 51 %) dưới dạng dầu dính. Hỗn hợp raxemic này được tinh chế thêm bằng SFC bất đối xứng (cột AD, 250 mm x 50 mm, 10 µm, EtOH-CO_2 chứa 0,1 % của 25 % NH_3 chứa nước) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,62 g) đã được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02–3,94 (m, 2H), 3,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 173: Etyl (*S)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,72 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 172 đã được đặt ký hiệu *S: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; m/z tìm được, 423,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,02–3,93 (m, 2H), 3,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian 174: Etyl (*E*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)acrylat.



Bước A: *N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. Bình phản ứng áp suất 5 L được nạp 3-clo-6-metylpyriđazin (75 g, 580 mmol) và dung dịch metylamin 30 % trong metanol (1,5 L). Dung dịch thu được được khuấy ở qua đêm ở 110 °C. Hỗn hợp được làm nguội và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10:1 điclometan:metanol) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55 g, 77 %).

Bước B: 4-bromo-*N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. Một bình đáy tròn dung tích 1 L được nạp *N*, 6-đimetylpyriđazin-3-amin (36 g, 290 mmol) và axit axetic (400 mL). Hỗn hợp này sau đó được thêm từng giọt brom (141 g, 880 mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 65 °C. Dung dịch được làm nguội và sau đó pha loãng bằng điclomethan (1,5 L). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8–9 bằng cách thêm dung dịch amoniac trong nước (~ 800 mL). Dung dịch thu được được lần lượt rửa bằng Na_2CO_3 (600 mL) và nước (600 mL). Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa-etyl axetat trong ete dầu mỏ) để tạo thành hợp chất tiêu đề (7,9 g, 13 %) có dạng chất rắn màu vàng.

Bước C: 4-(3,3-đietoxyprop-1-yn-1-yl)-*N*,6-đimetylpyriđazin-3-amin. Bình cầu đáy tròn dung tích 250 mL được làm sạch bằng nitơ và sau đó được nạp 4-bromo-N, 6-đimetylpyriđazin-3-amin (7,9 g, 39 mmol,), 3,3-điethoxyprop-1-yn (6,0 g, 47 mmol), CuI (740 mg, 3,9 mmol), trietylamin (5,9 g, 58 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5,5 g, 7,8 mmol) và THF (80 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở 65 °C. Hỗn hợp được làm nguội và các chất rắn được loại bỏ trong quá trình lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo thành hợp chất tiêu đề (7,7 g, 79 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

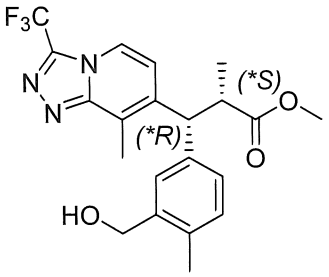
Bước D: 6-(đietoxymetyl)-3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin. Bình đáy tròn dung tích 500 mL được nạp 4-(3,3-đietoxyprop-1-yn-1-yl)-*N*, 6-đimetylpyriđazin-3-amin (7,7 g, 31 mmol) và dung dịch TBAF trong tetrahyđrofuran (1 M, 230 mL). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 65 °C. Hỗn hợp được làm nguội và được cô đặc trong điều kiện

áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat, 2:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (3,8 g, 49 %) có dạng dầu màu nâu.

Bước E: 3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-cacbalđehyt. Một bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL được nạp dung dịch 6- (đietoxymetyl) -3,7-đimetyl-7H-pyrolo [2,3-c]pyriđazin (3,8 g, 15 mmol) trong 1, 4-đioxan (40 mL). Tiếp theo là thêm từng giọt hyđro clorua (40 mL, 6 N) ở 0 °C. Khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng sau đó thêm nước (100 mL). Các lớp được tách riêng và lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat. Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến 8– 9 bằng cách bổ sung dung dịch natri cacbonat chứa nước bão hòa. Dung dịch bazơ được tách chiết bằng etyl axetat và thu được một số lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sunfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng (2,2 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước F: Etyl (*E*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)acrylat. Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250 mL được nạp NaH (60 % phân tán trong dầu, 0,6 g) và THF (10 mL) ở 0 °C. Dung dịch etyl(đietoxyphosphoryl) axetat (3,4 g, 15 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt dung dịch 3,7-đimetyl-7H-pyrrlo [2,3-c]pyriđazin-6-cacbalđehyt (2,2 g, 13 mmol) trong THF (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl 5 % chứa nước (200 mL) ở 0 °C. Sau khi làm ấm đến RT, hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat, thu được nhiều lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sunfat khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa-etyl axetat 2:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,0 g, 66 %) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{15}N_3O_2$, 245,1; m/z tìm được, 246,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, J =16,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, J =15,9 Hz, 1H), 4,36–4,28 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Chất trung gian 175: Metyl (*2*S,3*R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2-metyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: Etyl -3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. TBDPSCl (3,33 mL, 12,8 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (**R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo [4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 27, 3,6 g, 8,5 mmol), 1*H*-imiđazol (1,75 g, 25,7 mmol) và điclometan (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút thu được huyền phù. Huyền phù được lọc qua một tấm Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (20 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat, 50:1 đến 5:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (5,2 g, 92 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**R*)-3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Liti hyđroxit monohyđrat (378 mg, 9,01 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm etyl (**R*)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyriđin-7-yl)propanoat (3,3 g, 5,0 mmol), EtOH (12 mL) và H2O (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 5 bằng cách thêm dung dịch HCl 1 M và sau đó pha loãng với H_2O (30 mL). Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat và thu được một số lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sunfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (3,0 g, 88 %) có dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{36}F_3N_3O_3Si$, 631,3; m/z tìm được, 632,3 $[M+H]^+$.

Bước C: (*R*)-4-Benzyl-3-((**R*)-3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoyl)oxazoliđin-2-on. CDI (385 mg, 2,37 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm axit (**R*)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3 -

(triflometyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic (1,0 g, 1,6 mmol) trong tetrahyđrofuran (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tetrahyđrofuran được để bay hơi với luồng nitơ và phần dư được pha loãng bằng axetonitril (10 mL). (*R*)-4-benzyloxazoliđin-2-on (309 mg, 1,74 mmol) và DBU (47 µL, 0,31 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Sau 16 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ:etyl axetat, 1:0 đến 3:1) để tạo thành hợp chất tiêu đề (860 mg, 68 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{45}H_{45}F_3N_4O_4Si$, 790,3; m/z tìm được, 791,3 $[M+H]^+$.

Bước D: (4*R*)-4-Benzyl-3-((3**R*)-3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoyl)oxazoliđin-2-on. KHMDS (759 µL, 1 M trong THF, 0,759 mmol) được thêm vào dung dịch bao gồm (*R*)-4-benzyl-3-((**R*)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3 - (triflometyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoyl)oxazoliđin-2-on (500 mg, 0,632 mmol) và tetrahyđrofuran (5 mL) – 78 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ – 78 °C trong 1,5 giờ trước khi thêm iođometan (449 mg, 3,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở –78 °C trong 4 giờ trước khi được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (0,5 mL) ở – 78 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng sau đó thêm nước (30 mL). Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat, thu được nhiều lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sunfat khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa: etyl axetat, 1:0 đến 3:1) để tạo hợp chất tiêu đề có dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (420 mg, 83 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{46}H_{47}F_3N_4O_4Si$, 804,3; m/z tìm được, 805,3 $[M+H]^+$.

Bước E: Axit (3**R*)-3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hyđro peroxit (275 mg, 2,43 mmol) và liti hyđroxit monohyđrat (969 µL, 1 M trong nước, 0,969 mmol) được thêm vào dung dịch 0 °C của (4*R*)-4-benzyl-3 - ((3**R*)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl) oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4, 3-a]pyriđin-7-yl)propanoyl) oxazoliđin-2-on (390 mg, 0,484 mmol) trong THF (8 mL) và H_2O (1,2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 26 giờ trước khi được dập tắt bằng dung dịch Na_2SO_3 chứa nước bão hòa (0,6 mL). Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó được tách chiết bằng (20 mL). pH được điều chỉnh đến 5 bằng cách thêm

dung dịch HCl chứa nước 1 M. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat thu được nhiều lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô trên natri sunfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (330 mg) là dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 645,3; m/z tìm được, 646,3 $[M+H]^+$.

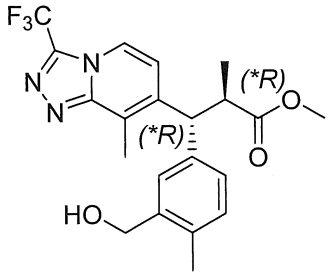
Bước F: Metyl (3*R)-3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.

(Điazometyl)trimetylsilan (0,50 mL, 2 M trong hexan, 1,0 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch (3*R)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3 - (triflometyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) propanoic (320 mg, 0,496 mmol) trong điclometan (8 mL) và metanol (4 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ và sau đó TFA (0,1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và sau đó điclometan (80 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat, 10:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (160 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; m/z tìm được, 660,2 $[M+H]^+$.

Bước G: Metyl (2*S,3*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2-metyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. TTBAF (0,29 mL,1 M trong THF, 0,29 mmol) được thêm vào dung dịch metyl (3*R)-3-(3-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (160 mg, 0,242 mmol) và THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và thêm etyl axetat (90 mL). Hỗn hợp được được rửa bằng nước muối (30 mL), nước muối (30 mL x 2) sấy khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa: etyl axetat, 10:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề có dạng hỗn hợp đồng phân (102 ng) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$. Hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng achiral SFC (pha tĩnh: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm, 5 µm pha động đồng phân: 25 % CO_2, 75 % MeOH với NH_3 0,1 % chứa nước) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (50,1 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được

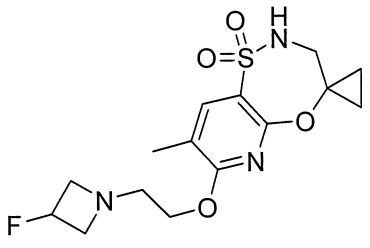
tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15–7,06 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,42–3,33 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 176: Metyl (*2*R,3*R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl)-2-metyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Đồng phân rửa giải thứ hai (81,1 mg) từ bước tách SFC bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 175 đã được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,69 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,46–3,33 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,79–1,73 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

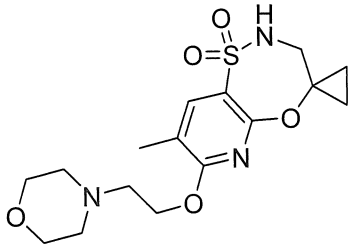
Chất trung gian 177: 7'-(2-(3-floazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (54 mg, 15 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian

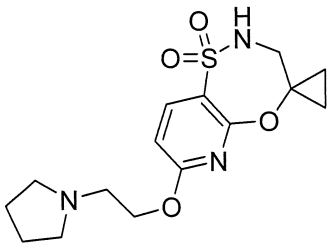
131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) và 2-(3-floazetiđin-1yl)etan-1-ol được sử dụng thay cho 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{20}FN_3O_4S$ 357,1, m/z tìm được 358,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 178: 8'-metyl-7'-(2-morpholinoetoxy)-2',3'-đihyđrospiro[cyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (510 mg, 95 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) và 2-morpholinoetan-1-ol được sử dụng thay cho 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{23}N_3O_5S$ 369,1, m/z tìm được 370,1 $[M+H]^+$.

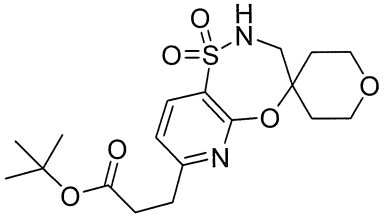
Chất trung gian 179: 7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (234 mg, 36 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 25 trong đó 2-(pyroliđin-1-yl)etan-1-ol được

sử dụng thay cho 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol MS (ESI): khối lượng được tính $C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339,1, m/z tìm được 340,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 180: tert-butyl 3-(1',1' đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5[oxatiazepin]-7'-yl)propanoat.

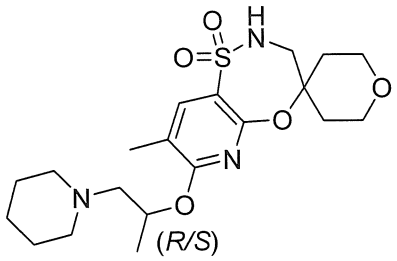


Bước A: (*E*)-*tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)acrylat. *tert*-butyl acrylat (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(đi-*tert*-butylphosphino)biphenyl (85,5 mg, 0,287 mmol) và Et_3N (580 mg, 5,73 mmol) được thêm vào dung dịch 7'-bromo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (1,00 g, 2,86 mmol, Chất trung gian 124) và DMF (18 mL). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 3 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa (7 mL) và hỗn hợp thu được được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat, 10:1 đến 1:5, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (805 mg, 71 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{24}N_2O_6S$, 396,1 m/z tìm được, 396,9 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoat. (E)-*tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo [2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)acrylat (805 mg, 2,03 mmol), MeOH (10 mL), và Pd/C khô (200 mg, 10 % khối lượng, 0,189 mmol) được thêm vào chai hydro hóa 75 mL và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới H_2 (50 psi). Huyền phù được lọc qua tấm Celite® và tấm này được rửa bằng MeOH (20 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm, được kết hợp với một

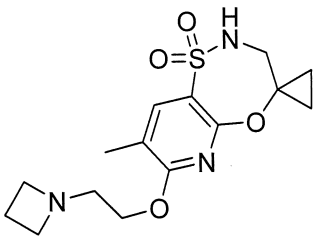
mẻ *tert*-butyl 3- (1', 1'-đioxiđo-2,2', 3,3',5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]-7'-yl) propanoat và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat, 10: 1 đến 1: 5, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (781 mg). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{18}H_{26}N_2O_6S$, 398,2 m/z tìm được, 399,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,10 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,81 (t, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,57 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,72 - 1,46 (m, 4 H), 1,34 (s, 9 H).

Chất trung gian 181: 8'-metyl-7'-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



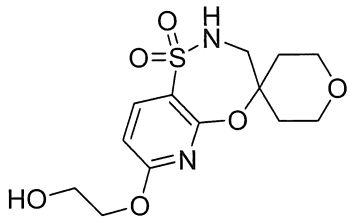
Hợp chất tiêu đề (230 mg, 79 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 72 trong đó 1-(piperiđin-1-yl)propan-2-ol được sử dụng thay cho 2-(pyroliđin-1-yl)etanol trong bước C. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{31}N_3O_5S$, 425,2 m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 4H), 1,39 - 1,26 (m, 5H).

Chất trung gian 182: 7'-(2-azetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (214 mg, 32 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 127 trong đó 7'-clo-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131) được sử dụng thay cho cho 7'-clo-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) và 2-(azetiđin-1yl)etan-1-ol được sử dụng thay cho 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339,1, m/z tìm được 340,2 $[M+H]^+$.

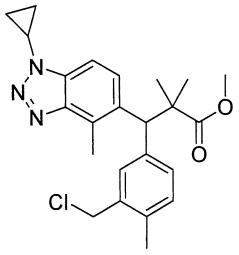
Chất trung gian 183: 7'-)(2-hyđroxyetoxy)-2,2',3,3',5,65,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 7'-(2-(benzyloxy)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Natri hyđrua trong dầu khoáng (860 mg, độ tinh khiết 60 %, 21,5 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 2-(benzyloxy)etanol (2,6 g, 17 mmol) trong toluen (30 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 0,5 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý bằng 7'-bromo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (3,0 g, 8,6 mmol Intermediate 124), *o*-tol-BiNAP, (230 mg, 0,339 mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (160 mg, 0,175 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và dập tắt NaH dư bằng axit axetic (1,3 mL) đến pH 6. Huyền phù được lọc qua một tấm Celite® và tấm được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Sản phẩm lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1 đến 1:2, rửa giải građien) để tạo hợp chất tiêu đề (2,5 g, 58 %) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}N_2O_6S$, 420,1 m/z tìm được, 443,1 $[M+H]^+$.

Bước B: 7'-)(2-hyđroxyetoxy)-2,2',3,3',5,65,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Pd/C khô (300 mg, 10 %) được thêm vào dung dịch 7 '- (2-(benzyloxy)etoxy)-2,2', 3,3 ',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4 '-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1', 1'-đioxit (2,5 g) và THF (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ trong 50 psi hyđro. Huyền phù được lọc qua một tấm Celite® và tấm được rửa bằng THF (50 mL). Dịch lọc được cô đặc đến khô dưới trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm vẫn chưa tinh khiết (2,0 g), được trộn với ete dầu mỏ/etyl axetat 10: 1 (30 mL) và huyền phù thu được được phân lập thông qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa (20 mL) và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,7 g, 85 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{13}H_{18}N_2O_6S$, 330,1 m/z tìm được, 331,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 - 8,15 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 4H).

Chất trung gian 184: Metyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. *N*-butyllithium (2,5 M, 4,8 ml, 12 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đang khuấy 5-bromo-1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (Chất trung gian 29, 3,0 g, 12 mmol) trong THF (50 ml) trong bể nước đá/axeton khô trong môi trường nitơ. 3-(((*Tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylbenzalđehyt (Chất trung gian 163, 3,2 g, 12 mmol) được hòa tan trong THF (7 ml) và dung dịch thu được được thêm từng giọt vào phản ứng litiat. Sau đó, phản ứng được lấy ra khỏi bể đá /axeton khô và để ấm đến nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa. Nước muối EtOAc được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Các chiết xuất này thu được một

số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-20 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,46 g, sản lượng 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; m/z tìm được, 438,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat.

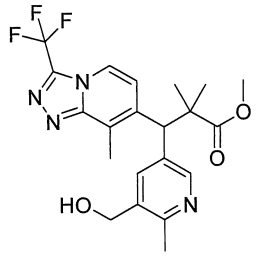
Tricloaxetonitril (2 ml, 20 mmol) và DBU (0,3 g, 2 mmol) được thêm vào dung dịch (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl) oxy)metyl)4-metylphenyl)(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) metanol (4,24 g, 9,69 mmol) trong ACN (50 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ trong 50 phút. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (10 ml, 49 mmol) sau đó được thêm vào phản ứng, tiếp theo là triflometanesulfonamit (2,72 g, 9,69 mmol), và phản ứng là được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 45 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-20 % EtOAc/ DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,82 g, sản lượng 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{43}N_3O_3Si$, 521,3; m/z tìm được, 522,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetylpropanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 18 ml, 18 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (4,82 g, 9,24 mmol) và trong THF (92 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (4,84 g, sản lượng 128 %) chứa TBAF dưới dạng tập chất. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z tìm được, 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,97 – 6,92

(m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 – 1,22 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,19 – 1,13 (m, 2H).

Bước D: Metyl 3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat. Thionyl clorua (0,7 mL, 9,6 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 3- (1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (1,87 g, 4,59 mmol) trong DCM (23 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, hỗn hợp hai cực thu được được tách, và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc thành dầu trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề mà không cần tinh chế thêm (1,8 g, sản lượng 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$, 425,2; m/z tìm được, 426,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 185: Metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: (5-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt n-butylliti (1,6 M, 7,8 ml, 12,5 mmol) vào dung dịch đang khuấy 5-bromo-3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-2-metylpyriđin (Chất trung gian 46, 4,0 g, 13 mmol) trong THF (47 ml) trong bể nước đá/axeton khô trong môi trường nitơ. 8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 28, 2,35 g, 10,3 mmol) được hòa tan trong THF (47 ml) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng litiat. Phản ứng được khuấy trong 5 phút sau đó dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng EtOAc. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu

đề (3 g, sản lượng 63 %) Quy trình này được lặp lại năm lần, để thu được tổng cộng 15 g hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z tìm được, 467,2 $[M+H]^+$.

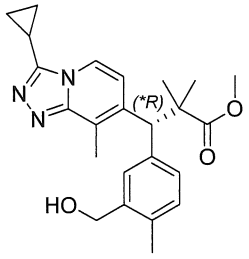
Bước B: 7-((5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thionyl clorua (3 mL, 41 mmol) được thêm vào dung dịch (5 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2, 4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl) metanol (15 g, 32 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (14 ml, 62 mmol) trong DCM (160 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 -100 % etyl axetat/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (11,6 g, sản lượng 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z tìm được, 485,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (24 ml, 118 mmol) được thêm vào dung dịch 7-((5-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -6-metylpyriđin-3-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (11,6 g, 24 mmol) trong DCM (118 ml). Inđi bromua (III) (2,6 g, 7,3 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Bước này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (5 g, sản lượng 38 %) mà không cần phải tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z tìm được, 551,3 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 27 ml, 27 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(5-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-đimetylpropanoat (5 g, 9 mmol) trong THF (50 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, hỗn hợp hai cực thu được được tách, và lớp chứa nước được tách chiết bằng

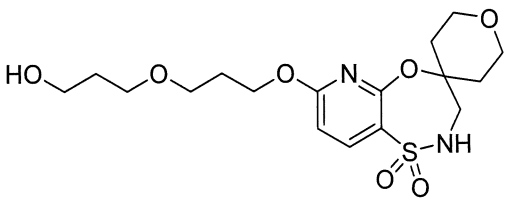
DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 -100 % etyl axetat/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (3,8 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (d, J = 19,6 Hz, 6H).

Chất trung gian 186: Metyl (*R)-3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,9 g) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 184 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z tìm được, 408,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 187: 7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Bước A: 3-(benzyloxy)propyl4-metylbenzensulfonat. 3-(benzyloxy)propan-1-ol (10,0 g, 60,2 mmol), p-toluensulfonyl clorua (17,2 g, 90,2 mmol), trietylamin (25,0 mL, 179 mmol), và điclometan (100 mL) được kết hợp. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 20 °C trong 3 giờ, sau đó được đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng điclometan (50 mL x 2).

Những phần dung môi hữu cơ này được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 5:1) để tạo hợp chất tiêu đề (18 g 18 g) dưới dạng dầu màu nâu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 7H), 4,40 (s, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H).

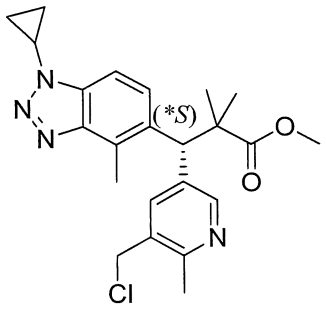
Bước B: 3-(3-(benzyloxy)propoxy)propan-1-ol. Natri hyđrua trong dầu khoáng (6,0 g, độ tinh khiết 60 %, 0,15 mmol) được thêm vào theo từng phần vào dung dịch (nước đá/nước) 0 °C bao gồm propan-1,3-điol (17,0 g, 223 mmol) và DMF (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ với bước làm ấm dần đến nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý bằng dung dịch bao gồm 3-(benzyloxy)propyl 4-metylbenzensulfonat (18,0 g, 56 mmol) và DMF (40 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được đun nóng đến 80 °C trong 12 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào NH_4Cl chứa nước, bão hòa (40 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (200 mL x 2). Các phần dung môi hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để thu được sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat/etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để thu được hợp chất tiêu đề (9 g, 71 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,25 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 3,59 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 4H).

Bước C: 7'-(3-(3-(benzyloxy)propoxy)propoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. Natri hyđrua trong dầu khoáng (460 mg, độ tinh khiết 60 %, 11,5 mmol) được thêm vào theo từng phần vào dung dịch (nước đá/nước) 0 °C bao gồm 3-(3-(benzyloxy)propoxy)propan-1-ol (2,0 g, 8,9 mmol) và toluen (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 0,5 giờ với bước làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý bằng 7'-bromo-2,2 ', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1', 1'-đioxit (Chất trung gian 124, 1,5 g, 4,3 mmol), *o*-tol-BINAP, (130 mg, 0,192 mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0,087 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ, sau đó được dập tắt bằng axit axetic (0,7 mL) (pH được điều chỉnh của hỗn hợp đến 6). Huyền phù được lọc qua một tấm Celite® và tấm được rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để tạo sản phẩm, được kết hợp với một mẻ khác cùng hợp chết và sau đó được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 10:1 đến 1:3,) để tạo hợp chất tiêu đề

(1,0 g) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{32}N_2O_7S$, 492,19; m/z tìm được, 493,1 $[M+H]^+$.

Bước D: 7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. 7 '-(3-(3-(benzyloxy)propoxy)propoxy) -2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1',1'-đioxit (1,0 g, 2 mmol), Pd/C khô (200 mg, 10 %), và MeOH (20 mL) được thêm vào chai hydro hóa dung tích 100 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường H_2 (50 psi) ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Huyền phù được lọc qua một tấm Celite® và tấm được rửa bằng etyl axetat (30 mL). Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm tiêu đề (850 mg, 104 %), có dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{26}N_2O_7S$, 402,15; m/z tìm được, 403,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 188: Metyl (**S*)-3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat.



Bước A: (5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. n-BuLi (4,1 mL, 10 mmol) được thêm từ từ từng giọt vào dung dịch -65 °C 5-bromo-3 -(((tert-butylđimetylsilyl)oxy) metyl)-2-metylpyriđin(3,0 g, 9,5 mmol, Chất trung gian 46) và THF (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -65 °C trong 5 phút trước khi xử lý từng giọt bằng dung dịch 1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt (2,0 g, 10 mmol, Chất trung gian 56 bước B) trong THF (50 mL) ở -65 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -65 °C trong 2 giờ và sau đó được đổ vào NH_4Cl bão hòa (60 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (250 mL). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm.

Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat 1:0 đến 0:1); rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (1,8 g, 42 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{34}N_4O_2Si$, 438,3 m/z tìm được, 439,5 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. DBU (0,13 mL, 0,87 mmol) và 2,2,2-tricloaxetonitril (0,8 mL, 8,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp (5 - (((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl) -6-metylpyriđin-3-yl) (1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol (1,6 g, 3,6 mmol) và MeCN (25 mL) trong môi trường N_2 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi xử lý bằng ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (3,2 g, 18 mmol) và dung dịch Tf_2N (1,1 g, 3,9 mmol) trong MeCN (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ sau đó được xử lý bằng một mẻ ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,5 g, 8,6 mmol) và dung dịch Tf_2N (500 mg, 1,78 mmol) trong MeCN (3 mL) khác. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ nữa, được dập tắt bằng. $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/ etyl axetat 10:1 đến 1:2);. rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (1,7 g, 82 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{42}N_4O_3Si$ 522,3 m/z tìm được 523,6 $[M+H]^+$.

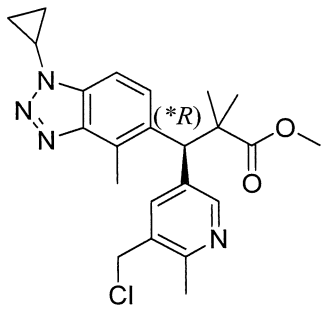
Bước C: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat. TBAF (6,5 mL, 1 M trong THF, 6,5 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-đimetyl-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (1,7 g, 3,3 mmol) và THF (mL 20 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi được đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất thu được một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ, 100 % để tạo hợp chất tiêu đề (580 mg, 43 %). MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{23}H_{28}N_4O_3$, 408,22 m/z tìm được, 409,2 $[M+H]^+$.

Bước D: (**S*) Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp đồng phân metyl 3-(1-

xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD 10 µm 150 x 50 mm, pha động: (CO_2 75 %, EtOH 25 % (khối lượng 0,1 % /NH_3 25 % chứa nước)) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (9,5 g, 38 %) được đặt ký hiệu *S. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,27 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 5,23 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 - 1,20 (m, 4H).

Bước E: (*S)-Metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat. $SOCl_2$ (0,52 mL, 7,2 mmol) được thêm vào dung dịch (*S) metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (580 mg, 1,42 mmol) và điclometan (8,0 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (600 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}ClN_4O_2$, 426,2 m/z tìm được, 427,0 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 189: Metyl (*R)-3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat.

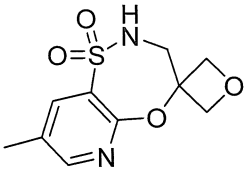


Bước A: (*R) Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp đồng phân metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 188, bước C) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD 10 µm 150 x 50 mm, pha động: (CO_2 75 %, EtOH 25 % (khối lượng/ 0,1 % NH_3 25 % chứa nước)) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (9,5 g, 38 %) đã được đặt ký hiệu *R. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 -

8,28 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 5,24 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,46 - 4,42 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 - 1,21 (m, 4H).

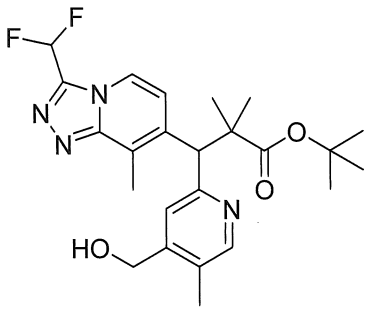
Bước B: Metyl (**R*)-3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hợp chất tiêu đề (480 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 188 trong đó (**R*)metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl) -6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat được sử dụng thay cho (**S*)metyl 3- (1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5- (hyđroxymetyl) -6-metylpyriđin-3-yl) -2,2-đimetylpropanoat ở bước E. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}ClN_4O_2$ 426,2 m/z tìm được 427,2 $[M + H]^+$.

Chất trung gian 190: 8'- metyl-2' 3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit



Hợp chất tiêu đề (23,5 g, 60 %) được điều chế sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 59 trong đó sử dụng 2-clo-5-metylpyriđin-3-sulfonyl clorua thay vì 2-clopyriđin-3-sulfonyl clorua trong bước C. MS (ESI) khối lượng được tính cho $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1 m/z tìm được, 256,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) 8,31 (br s, 1H) 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H) 4,35 - 4,49 (m, 4H) 3,83 (s, 2H) 2,35 (s, 3H).

Chất trung gian 191: *tert*-butyl -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)2,2-đimetylpropanoat.



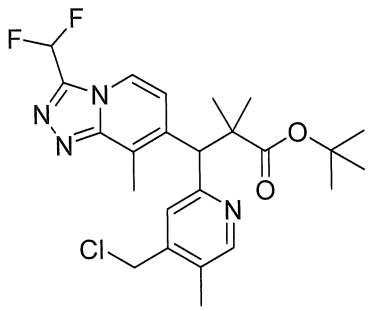
Bước A: (4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5- -metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch *i*-PrMgCl•LiCl 1,3 M trong THF (30 mL, 39 mmol) vào dung dịch đang khuấy gồm 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (Chất trung gian 129, Bước F, 10 g, 32 mmol) trong THF (120 mL) ở –10 °C. Sau 1 giờ, dung dịch 4 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 147, 9,5 g, 36 mmol) trong THF (30 mL) được thêm vào từng giọt và sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được đổ vào dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 0:1) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (7,5 g, 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$, 448,2; m/z tìm được, 449,5 $[M+H]^+$.

Bước B: (-7-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. $SOCl_2$ (1,1 mL, 15 mmol) được thêm từng giọt vào bình đáy tròn ba cổ 100 mL có chứa dung dịch được làm nguội bằng nước đá (4 - (((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5- metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol (6,0 g, 12 mmol) và 2,6-đi-tert-butylpyriđin (6,8 mL, 29 mmol) trong điclometan (80 mL). Sau 40 phút, hỗn hợp được đưa đến pH 8 bằng cách thêm dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và sau đó được tách chiết bằng điclometan. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:0 đến 0:1) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (5 g, 86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho$C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$, 466,2; m/z tìm được, 467,4 $[M+H]^+$.

Bước C: *tert*-butyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp chứa $InBr_3$ (1,9 g, 5,4 mmol), 7-((4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3- (điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin (5 g, 11 mmol) và ((1-(tert-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (Chất trung gian 121, 23,0 g, 106 mmol) trong điclometan (80 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 50 giờ, ((1-(*tert*-butoxy) -2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (Chất trung gian 121, 15 g, 69 mmol) và $InBr_3$ (1 g, 2,8 mmol) bổ sung được thêm vào. Sau 30 giờ, hỗn hợp được đổ vào nước và sau đó được tách chiết bằng điclometan. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat = 100:1 đến 2:1) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (900 mg, 12 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$, 574,3 m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$.

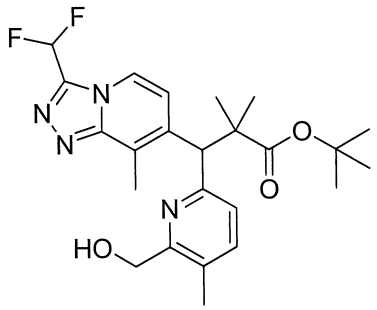
Bước D: *tert*-butyl -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)2,2-đimetylpropanoat. Thêm từng giọt dung dịch TBAF 1 M trong THF (2,7 mL, 2,7 mmol) vào dung dịch đang khuấy *tert*-butyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl) -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) -2,2-đimetylpropanoat (900 mg, 1,3 mmol) trong THF (15 mL). Sau 4 giờ, hỗn hợp được đổ vào nước và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng (450 mg, 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, 460,2 m/z tìm được, 461,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 192 *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat.



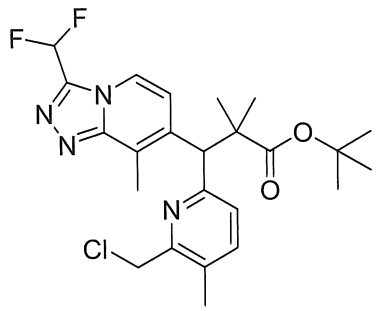
$SOCl_2$ (0,4 mL, 6 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 191, 450 mg, 0,98 mmol) trong điclometan (8 mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$ 569,1, m/z tìm được 479,1$[M+H]^+$.

Chất trung gian 193 *tert*-butyl -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)2,2-đimetylpropanoat.



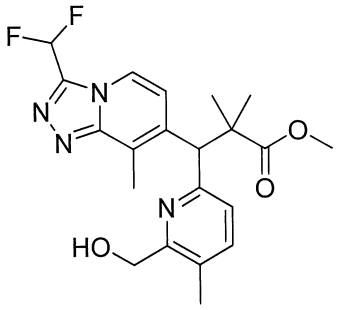
Hợp chất tiêu đề (350 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 191 trong đó 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 57) được sử dụng thay cho 4-(((tert-)butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5-metylpicolinalđehyt ở Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, 460,2 m/z tìm được, 461,2 $[M + H]^+$.

Chất trung gian 194 *tert*-butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat.



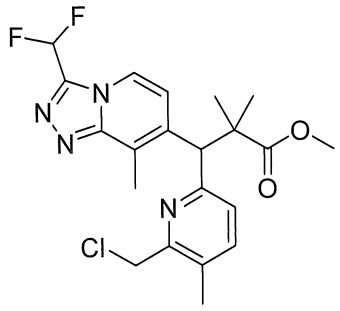
Hợp chất tiêu đề (320 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 192 trong đó *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl) -2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 193) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3- (3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) -2,2-đimetylpropanoat. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$ 569,1, m/z tìm được 479,2$[M+H]^+$.

Chất trung gian 195 metyl -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)2,2-đimetylpropanoat.



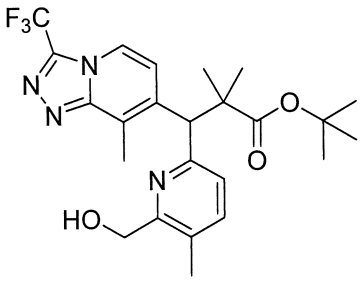
Hợp chất tiêu đề (330 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 191 trong đó 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 57) được sử dụng thay vì 4-(((tert-)butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt ở Bước A và trong đó ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan được sử dụng thay cho ((1-(tert-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan ở Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$, 418,2 m/z tìm được, 419,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 196 metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat.



Hợp chất tiêu đề (350 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 192 trong đó metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl) -5-metylpyriđin-2-yl) -2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 195) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3- (3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) -2,2-đimetylpropanoat. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$ 569,1, m/z tìm được 437,2$[M+H]^+$.

Chất trung gian 197: *tert*-butyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.

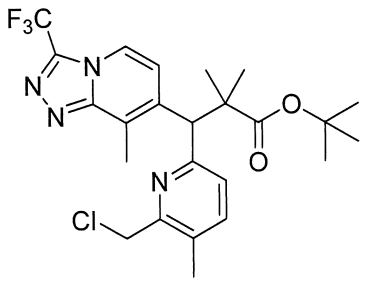


Bước A: (6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 191: Bước A trong đó 7-iođo-8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyriđin (Chất trung gian 53) được sử dụng thay cho 3-(điflometyl)-7-iođo -8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2 m/z tìm được, 467,2 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-butyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 17. Bước B trong đó (6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-7-yl)metanol được sử dụng thay cho (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)metanol và ((1-(tert-butoxy) -2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan (Chất trung gian 121) được sử dụng thay cho ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy) trimetylsilan và đicloetan được sử dụng thay cho axetonitril làm dung môi. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{43}F_3N_4O_3$, 592,3 m/z tìm được, 593,1 $[M+H]^+$.

Bước C: *tert*-butyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề được điều chế sử dụng điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 191: Bước D trong đó tert-butyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl) -2,2-đimetylpropanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}F_3N_4O_3$, 478,2 m/z tìm được, 479,1 $[M+H]^+$.

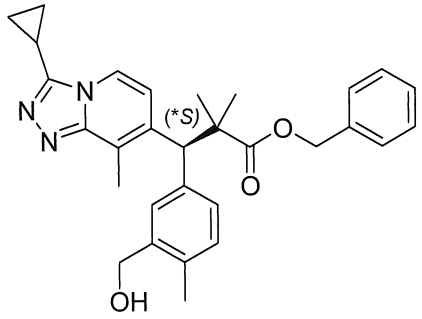
Chất trung gian 198: *tert*-butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (700 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong đó *tert*-butyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 197) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3- (3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-

yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl) -2,2-đimetylpropanoat. LCMS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{28}ClF_3N_4O_2$ 569,1, m/z tìm được 497,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 199: Benzyl (*S)-3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



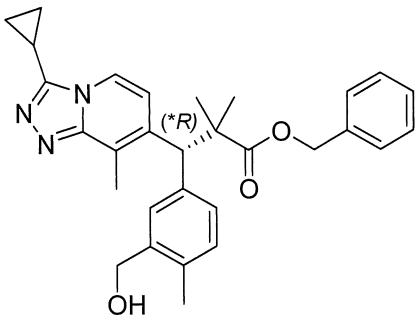
Bước A: Axit 3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. LiOH•H_2O (2 M trong THF, 0,5 ml, 38 mmol)được thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 55, Bước E, 4,0 g, 7,7 mmol) và 1,4-đioxan: H_2O (1:1, 60 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 75 °C trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh đến pH = 6 bằng HCl 1N. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL × 5). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để cung cấp hợp chất tiêu đề (2,2 g, 67 %) là chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_3O_3$ 393,48; m/z tìm được, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (br s, 2H), 5,03 (br s, 1H), 5,15 - 4,88 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,11 - 0,89 (m, 4H).

Bước B: Benzyl 3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Benzyl bromua (0,16 mL, 1,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp axit 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (500 mg, 1,27 mmol), K_2CO_3 (439 mg, 3,18 mmol) và MeCN (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (4 mL x 3). Sản phẩm

lọc được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm và được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:0 đến 0:1) để tạo hợp chất tiêu đề (330 mg, 53 %) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z tìm được, 484,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 4H), 7,08 - 6,99 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 - 1,07 (m, 4H).

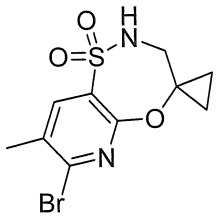
Bước C: Benzyl (*S)-3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Benzyl 3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (2,2 g, 4,5 mmol) được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK AD, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH chứa 0,1 % của 25 % NH_3 chứa nước để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (980 mg, 45 %) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z tìm được, 484,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 200: Benzyl (*R)-3-(3-xyclopropy-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat.



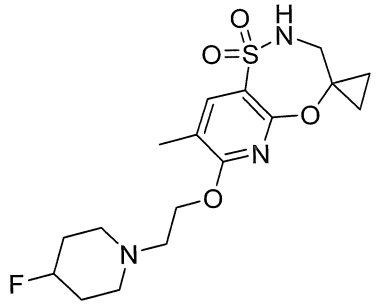
Đồng phân rửa giải thứ hai (1,0 g, 44 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong Chất trung gian 199 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z tìm được, 484,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 201: 7'- bromo-8'-metyl-2' 3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.



Hợp chất tiêu đề (8,2 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Chất trung gian 72, Bước A và B sử dụng 1-(aminometyl)xyclopropan-1-ol thay vì 4 - (aminometyl) tetrahydro-2H-pyran-4-ol trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$, 319,0;

Chất trung gian 202: 7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit.

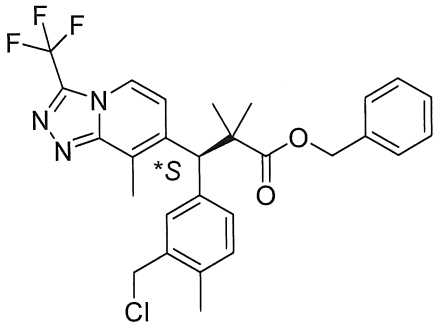


Bước A: 2-(4-flopiperiđin-1-yl)etanol. 2-bromoetanol (5,10 mL, 72,0 mmol) được thêm vào dung dịch 4-flopiperiđin hyđroclorua (5,0 g, 35,8 mmol), K_2CO_3 (34,7 g, 251 mmol), và CH_3CN (70 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. H_2O (20 mL) được thêm vào phần dư và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (4,5 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_7H_{14}FNO$ 147,1 m/z, tìm được 148,0 $[M+H]^+$.

Bước B: 7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin] 1',1'-đioxit. 2 - (4-Flopiperiđin-1-yl)etanol (922 mg, 6,25 mol) và Cs_2CO_3 (2,45 g, 7,52 mmol) được thêm vào dung dịch 7'-bromo-8'-metyl-2', 3'-đihyđrospiro [xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian

201, 800 mg, 2,51 mmol) và DMA (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được sục khí N_2 trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng chất tiền xúc tác JosiPhos G3 (116 mg, 0,126 mmol). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 5 phút nữa và sau đó được khuấy trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong 18 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (10 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Những chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 10:1 đến 0:1, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (650 mg, 67 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{24}FN_3O_4S$, 528,6; 386,2, tìm được $[M+H]^+$.

Chất trung gian 203: Benzyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Bước A: Axit 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (35,1 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 330, Bước F sử dụng metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 17, Bước B) thay vì metyl 3-(3, 7-đimetyl-7H-pyrolo[2,3-*c*] pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3 -((8'-metyl-1', 1'-đioxiđospiro [xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl) phenyl) propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H),

5,07–5,00 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,41 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

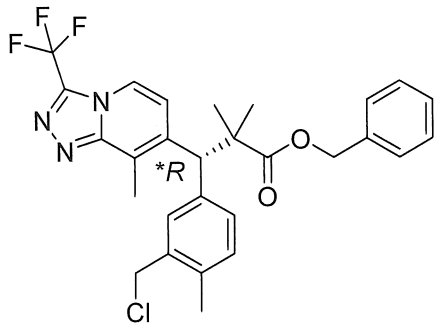
Bước B: Benzyl 3-(3-(hyđroxymetyl)metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Benzyl bromua (9,9 mL, 83 mmol) được thêm vào dung dịch đang khuấy axit 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo [4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (35,1 g, 75,7 mmol), K_2CO_3 (26,3 g, 190 mmol) trong CH_3CN (400 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm lọc được kết hợp với một mẻ bổ sung và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm lọc được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete dầu mỏ: etyl axetat, = 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (37,2 g) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; m/z tìm được, 512,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 7H), 5,06 - 4,97 (m, 2H), 4,84 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Bước C: Benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và Benzyl (* R) -3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđn-7-yl)propanoat. Hỗn hợp đồng phân benzyl 3-(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyriđin-7- yl)propanoat được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; dung môi rửa giải: 35 % đến 35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong etanol và H_2O với $NH_3$0,1 %). Đồng phân rửa giải thứ nhất (12,4 g) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; m/z tìm được, 512,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27–7,21 (m, 2H), 7,09–7,01 (m, 7H), 5,09–5,00 (m, 2H), 4,87 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) và đồng phân rửa giải thứ hai (12, 5 g) đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; m/z tìm được, 512,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27–7,23 (m, 2H), 7,10–7,00 (m, 7H), 5,09–5,00 (m, 2H), 4,87 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Bước D: Benzyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (1,0 g) được điều

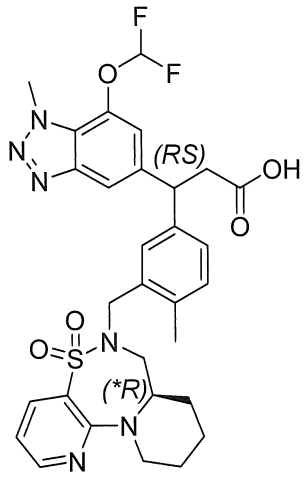
chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước C sử dụng *benzyl (*S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat thay vì metyl 3- (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; m/z tìm được, 530,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 204: Benzyl (*R)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hợp chất tiêu đề (1,0 g) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước C sử dụng *benzyl (*R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 203, Bước C: đồng phân rửa giải thứ hai) thay vì metyl 3- (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; m/z tìm được, 530,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1: Axit 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó.



Bước A: Metyl (*E*)-3-(7-(điflomethoxy)-1- metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. Thêm vào dung dịch 5-bromo-7- (điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (Chất trung gian 33, 6,71 g, 24,1 mmol) trong DMF (6,5 mL) theo tuần tự là metyl acrylat (10,9 mL, 121 mmol), DIPEA (10,4 mL, 60,3 mmol), tri-o-tolylphosphin (1,47 g, 4,83 mmol), và $Pd(OAc)_2$ (542 mg, 2,41 mmol). Bình phản ứng được hút chân không và châm đầy Ar lại và được làm nóng đến 100 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đất điatomit như Celite®, và tấm này được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc hữu cơ được rửa bằng nước (hai lần) và dung dịch NaCl chứa nước bão hòa (một lần) Pha hữu cơ được làm khô bằng (Na_2SO_4), và cô đặc trong trên silica gel. Sắc ký cột nhanh(dung môi rửa giải: 0 đến 40 % EtOAc/heptan, rửa giải građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (3,29 g) ở dạng chất rắn màu nâu, vẫn chứa một số tạp chất. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}F_2N_3O_3$, 283,1; m/z tìm được, 284,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,75 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Bước B: Metyl 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. Dung dịch metyl (E)-3-(7- (điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (327 mg, 1,16 mmol) trong hỗn hợp 1,4-đioxan (8 mL) và nước (đã khử ion, 4 mL) được thêm tuần tự axit 3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (288 mg, 1,73 mmol), Et_3N (0,241 mL, 1,73 mmol) và clo (1,5-xyclooctađien) rhođi (I) đime (28,5 mg, 0,0578 mmol). Bình được hút chân không và làm đầy lại bằng Ar. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 95 °C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước (25 mL mỗi loại). Pha chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (2 X

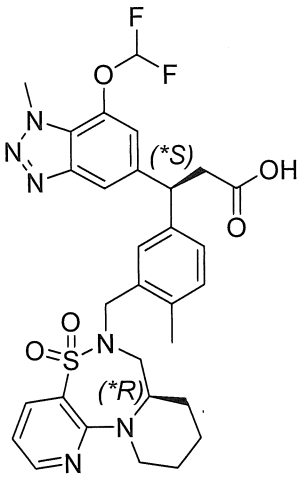
25 mL). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0 đến 100 % EtOAc/heptan, rửa giải gradien) tạo được hợp chất tiêu đề (334 mg, 71 %) dưới dạng bọt tan nhẹ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}F_2N_3O_4$, 405,2; m/z tìm được, 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,64 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 4,70 – 4,64 (m, 3H), 4,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Bước C: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl -3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. Dung dịch metyl 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl)propanoat (272 mg, 0,671 mmol) trong DCM (3 mL) được thêm $SOCl^2$ (0,073 mL, 1,01 mmol) sau đó là 2 giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường Ar ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước. Pha chứa nước được tách chiết bằng DCM. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (260 mg, 91 %) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_3$, 423,1; m/z tìm được, 424,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,63 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Bước D: Axit 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl). (**R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3, 83,6 mg, 0,330 mmol) được hòa tan trong DMF (0,75 mL). Dung dịch được làm nguội đến 0 °C và NaH (60 % phân tán trong dầu khoáng, 39,6 mg, 0,990 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 10 phút và dung dịch metyl 3- (3-(clometyl) -4-metylphenyl)-3-(7-(điflometoxy) -1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) propanoat trong DMF (0,30 M, 1,0 mL, 0,30 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được từ từ làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp sau phản ứng được lọc, rửa bằng lượng MeOH tối thiểu. Sản phẩm lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (10 đến 90 % CH_3CN/H_2O, 0,1 % TFA) để thu được hợp chất tiêu đề (54 mg, 23 %) dưới dạng bột màu kem và muối axit trifloaxetic của nó. MS (ESI): khối lượng được tính cho for

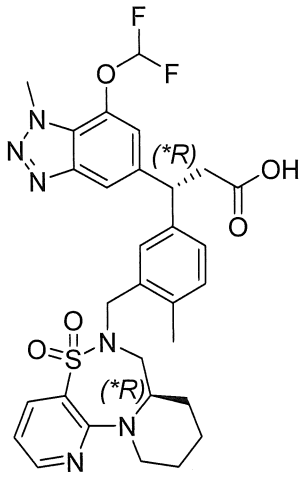
$C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,26 (m, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,19 - 6,90 (m, 5H), 6,88 - 6,45 (m, 1H), 4,71 - 4,51 (m, 2H), 4,45 - 4,29 (m, 5H), 4,06 - 3,80 (m, 1H), 3,47 - 3,24 (m, 2H), 3,17 – 2,62 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 3H), 1,83 - 1,23 (m, 7H).

Ví dụ 2: Axit (*S)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl).



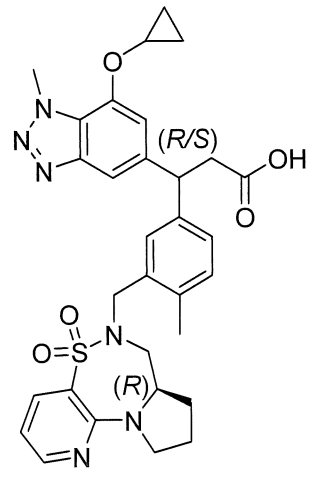
Hỗn hợp đồng phân axit 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 1, 45,6 mg) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (19 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33 – 7,03 (m, 5H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 4,73 – 4,57 (m, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,38 – 4,21 (m, 3H), 4,06 (td, J = 13,5, 4,6 Hz, 1H), 3,28 – 2,94 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,66 – 1,25 (m, 6H).

Ví dụ 3: Axit (*R)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl).



Đồng phân rửa giải thứ hai (20 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 2 được chỉ định (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,25 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,32 – 7,03 (m, 5H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,39 – 4,19 (m, 3H), 4,04 (td, *J* = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 3,28 – 2,98 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,72 – 1,27 (m, 6H).

Ví dụ 4: Axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó.



Bước A: Metyl (*E*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. Hỗn hợp chứa 5-bromo-7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol (Chất

trung gian 34, 1,21 g, 4,51 mmol), tetrabutylamoni clorua hydrat (0,134 g, 0,451 mmol), N, *N*-đixyclohexylmetylamin (1,4 mL, 6,6 mmol), metyl acrylat (0,81 mL, 9,0 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (0,296 g, 0,455 mmol), và DMA (7,5 mL) được làm nóng đến 120 °C trong môi trường argon trong một ống đậy kín. Sau 3 giờ, phản ứng được pha loãng bằng nước (75 mL) và được tách chiết bằng ete đietyl 1: 1: EtOAc (2 x 40 mL). Những chiết xuất này thu được nhiều phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa tuần tự bằng nước Hcl 0,1 M (1 x 40 mL), $NaHCO_3$ 1 M (1 x 20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: heptan/etyl axetat, 90:10 đến 20:80, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,04 g, 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{15}N_3O_3$, 273,1; m/z tìm được, 274,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 0,99 - 0,87 (m, 4H).

Bước B: Metyl 3-(7-xyclopropoxy-1-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. Dung dịch metyl (*E*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (180,9 mg, 0,6619 mmol), 3-hyđroxymetyl -4-metylphenylboronic axit (163,8 mg, 0,9868 mmol) và TEA (0,28 mL, 2,0 mmol) trong 1,4-đioxan (2,6 mL) và nước (1,3 mL, 0,65 mmol) được nạp bằng $[Rh(COD)Cl]_2$ (33 mg, 0,067 mmol) và được khuấy trong môi trường argon ở 60 °C trong 60 giờ. Phản ứng được phân chia giữa EtOAc (6 mL) và NaH_2PO_4 1 M (6 mL). Các lớp hữu cơ và lớp chứa nước được tách riêng và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (1 X 3 mL). Những chiết xuất này thu được nhiều phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: heptan/etyl axetat, 60:40 đến 0:100, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (168 mg, 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_3O_4$, 395,2; m/z tìm được, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (br s, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 3H), 4,35 (s, 3H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,12 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,93 - 0,77 (m, 4H).

Bước C: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl -3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) propanoat. Dung dịch chứa metyl 3- (7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (162,5 mg, 0,411 mmol) trong DCM (1,7 mL) được xử lý bằng từng giọt thionyl clorua (0,12 mL,

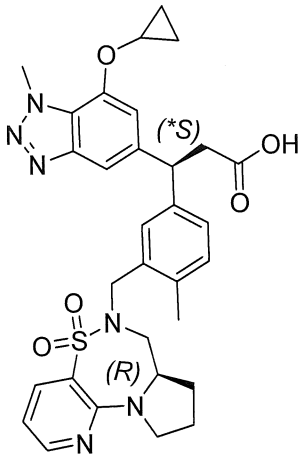
1,7 mmol) ở nhiệt độ phòng trong ~ 10 giây sau đó bổ sung từng giọt DMF (22 µL, 0,28 mmol). Sau 35 phút, phản ứng được pha loãng bằng DCM (4 mL) và làm nguội đến 0 °C trong khi dung dịch $NaHCO_3$ 1 M (6 mL) được thêm vào một phần. Sau 5 phút ở 0 °C, hỗn hợp được làm ấm ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM (1 x 4 mL). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (183 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$, 413,2; m/z tìm được, 414,1 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat; Dung dịch chứa (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 54,7 mg, 0,229 mmol) và DMF (0,52 mL) được xử lý bằng NaH (60,8 % phân tán trong dầu khoáng, 13,2 mg, 0,334 mmol) trong một phần ở nhiệt độ phòng, và sau đó được làm nguội ngay lập tức đến 0 °C và khuấy trong môi trường argon trong 10 phút. Phản ứng sau đó được xử lý từng giọt bằng dung dịch metyl 3-(3-(clometyl) -4-metylphenyl)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol -5-yl)propanoat (91 mg, 0,22 mmol) trong DMF (0,56 mL) trong 2 phút và khuấy ở 0 °C trong 20 phút. Phản ứng được dập tắt bằng NaH_2PO_4 1 M (3 mL) và được tách chiết bằng EtOAc (2 X 3 mL). Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (141 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,3; m/z tìm được, 617,3 $[M+H]^+$.

Bước E: Axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp chứa metyl 3- 7-xyclopropoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (127 mg, 0,206 mmol), LiOH 1,0 M (0,68 mL, 0,68 mmol), MeOH (0,91 mL) và THF (0,91 mL) được khuấy ở 60 °C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được để nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh pH đến pH ~ 2 bằng TFA (0,068 mL), được pha loãng với MeOH (3 mL), và được

tinh chế bằng HPLC pha đảo C_{18} (cột 30 x 100 mm Phenomenex Luna 5 µm; 10 đến 90 % CH_3CN với 0,1 % TFA) thu được hợp chất tiêu đề và muối axit trifloaxetic của nó sau quá trình đông khô. (85,2 mg, 58 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 6,95 (ddd, *J* = 7,7, 5,2, 1,3 Hz, 1H), 4,69 - 4,59 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 14,1, 4,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,20 (dd, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 3,24 (ddd, *J* = 16,9, 13,4, 3,5 Hz, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,27 – 2,26 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 0,90 - 0,75 (m, 4H).

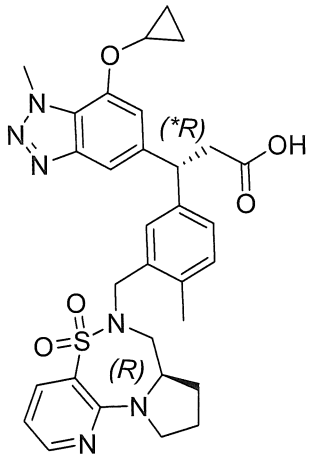
Ví dụ 5: Axit (**S*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp đồng phân axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(*7H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 4) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (30 mg, 44 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 602,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,42 - 4,38 (m, 1H),

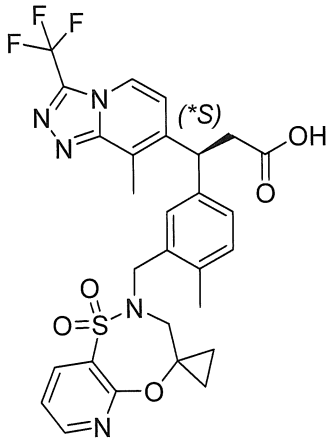
4,36 (s, 3H), 4,19 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,95 (tt, *J* = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 3,60 (dt, *J* = 10,9, 6,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,75 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,93 - 0,75 (m, 4H).

Ví dụ 6: Axit (**R*)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl).



Đồng phân rửa giải thứ hai (26,1 mg, 39 %) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 5 được chỉ định (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 602,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 6,89 (dd, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,22 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,96 (tt, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,18 (dd, *J* = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 1H), 0,92 - 0,75 (m, 4H).

Ví dụ 7: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl).

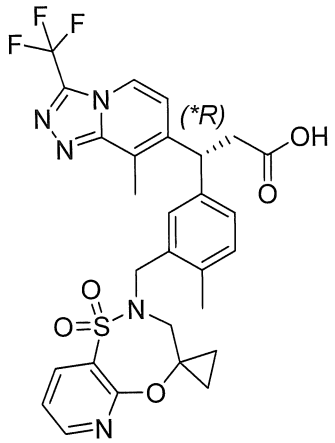


Bước A: Etyl 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Điisopropyl azođicarboxylat (0,1 mL, 0,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp ethyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25, 130 mg, 0,31 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5, 97,7 mg, 0,432 mmol) và triphenylphosphin (120 mg, 0,60 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, etyl axetat được thêm vào và sau đó hỗn hợp được hấp thụ vào đất điatomit như Celite® để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (205 mg, 106 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl). Hỗn hợp etyl 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (205 mg, 0,326 mmol) trong dung dịch NaOH 1 M chứa nước (3 mL, 3 mmol), etanol (0,10 mL) và THF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, thêm nước và sau đó thêm dung dịch HCl 1 M đến khi pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 300 gram, pha động đồng phân: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (55 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}$

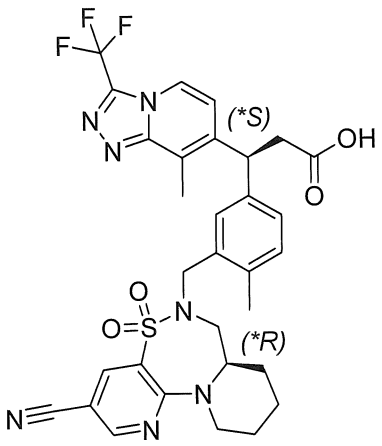
$F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z tìm được, 602,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (br s, 1H), 8,54 – 8,47 (m, 1H), 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 4,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 2H), 3,69 – 3,54 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 3,14 – 2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 2H), 0,69 – 0,55 (m, 2H).

Ví dụ 8: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl).



Đồng phân rửa giải thứ hai (53 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 7 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z tìm được, 602,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 3H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 1H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,00 – 0,85 (m, 2H), 0,69 – 0,54 (m, 2H).

Ví dụ 9: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

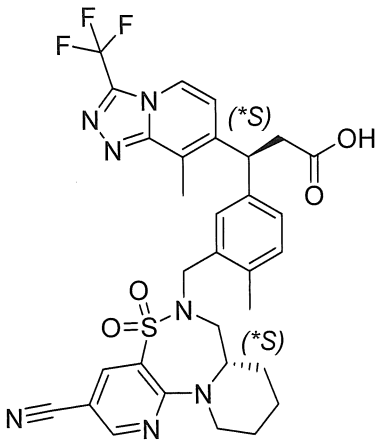


Bước A: Etyl (*3*S)-3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (601 mg, 2,61 mmol) được thêm vào dung dịch etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyridin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 693 mg, 1,64 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2', 3'-*f*] [1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 9, 561 mg, 2,02 mmol), và triphenyl phosphin (691 mg, 2,63 mmol) trong THF (24 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, triphenyl phosphin (201 mg) và đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (170 mg) bổ sung được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được hấp thụ trên đất điatomit như Celite® để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề vẫn còn chứa tạp chất. Phần dư được tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C_{18}, TFA 0,05 % chứa axetonitril-nước). Các phân đoạn tinh khiết thu được từ sắc ký cột nhanh pha đảo được thu thập, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tách chiết bằng điclometan. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,01 g, 90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,2; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,45 – 8,40 (m, 2H), 7,33 – 7,13 (m, 4H), 4,93 – 4,77 (m, 1H), 4,51 – 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,35 – 3,09 (m, 5H), 2,79 – 2,70 (m, 3H), 2,16 – 2,10 (m, 3H), 1,69 – 1,25 (m, 6H), 1,12 – 1,01 (m, 3H).

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-

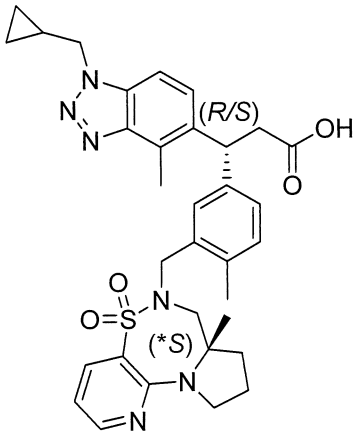
(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl (*3*S*)-3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (1,01 g, 1,48 mmol), dung dịch NaOH 1 M (4,4 mL, 4,4 mmol) và THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, dung dịch NaOH chứa nước 1 M bổ sung (4,4 mL) và THF (4 mL) được thêm vào. Sau 6 giờ, thêm nước và sau đó thêm dung dịch HCl 1 M chứa nước đến khi pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm và các lớp được tách. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Những chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và sau đó được hấp thụ trên đất điatomit như Celite® để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (cột C_{18}, TFA 0,05 % chứa axetonitril-nước). Các phân đoạn tinh khiết thu được từ sắc ký cột nhanh pha đảo được thu thập, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được tách chiết bằng điclometan. Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hỗn hợp đồng phân (934 mg, 96 %). Hỗn hợp đồng phân thu được được tách bởi SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak IG, 2 x 25 cm, pha động: CO_2 60 %, MeOH 40 %) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (441 mg) đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z tìm được, 654,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 2H), 7,33 – 7,10 (m, 4H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 2H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 3,38 – 3,03 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,65 – 1,21 (m, 6H).

Ví dụ 10: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (449 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 9 được chỉ định (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z tìm được, 654,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 – 8,33 (m, 2H), 7,36 – 7,08 (m, 4H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 3,41 – 3,04 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,67 – 1,14 (m, 6H).

Ví dụ 11: Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl -1 3-(hyđroxymetyl) -4-metylphenyl) propanoat. Thêm vào bình đáy tròn 100 mL trong môi trường N_2, etyl (*E*)-3-1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*] [1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (Chất trung gian 35, 1,00 g, 3,51 mmol), axit (3- (hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic

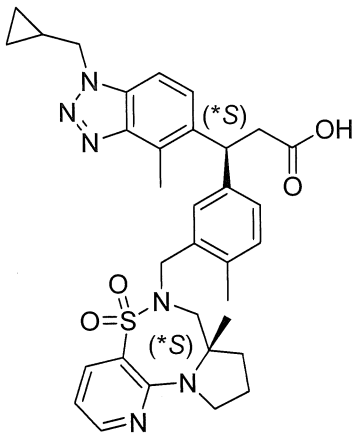
(934 mg, 5,63 mmol) và TEA (1,30 mL, 9,35 mmol) trong 1,4-đioxan (17,0 mL) và nước (7,00 mL). $[Rh(COD)Cl]_2$ (254 mg, 0,52 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được đổ vào hỗn hợp natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (3x). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/DCM, 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (1,15 g, 81 %) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z tìm được, 408,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl) -1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Etyl 3 - (1- (xyclopropylmetyl)-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl) propanoat (200 mg, 0,49 mmol,), (**S*) -7a-metyl-6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin5,5-đioxit (Chất trung gian 39, 174 mg, 0,69 mmol), triphenyl phosphin (244 mg, 0,93 mmol) và THF (6,00 mL) được thêm vào một bình phản ứng trong môi trường N_2. Điisopropyl azođicacboxylat (0,18 mL, 0,91 mmol) sau đó được thêm vào hỗn hợp này và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được đổ vào hỗn hợp natri bicacbonat chứa nước bão hòa và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (2x). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/DCM, 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (260 mg, 82 %) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{42}N_6O_4S$, 642,3; m/z tìm được, 642,9 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl) -1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Bình phản ứng chứa etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl) -1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (260 mg, 0,40 mmol) được thêm NaOH 1 M (3,70 mL), THF (3,70 mL) và etanol (0,40 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó điều chỉnh pH đến ~ pH 3-5 bằng HCl 2 M. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat, các lớp được tách ra, và lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat (3x). Những

chiết xuất này thu được một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (1x), được làm khô bằng natri sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (245 mg, 98 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 14,9, 3,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,24 - 3,03 (m, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,88 - 1,59 (m, 4H), 1,42 - 1,14 (m, 3H), 0,76 - 0,70 (m, 2H), 0,66 - 0,57 (m, 2H), 0,49 - 0,44 (m, 2H).

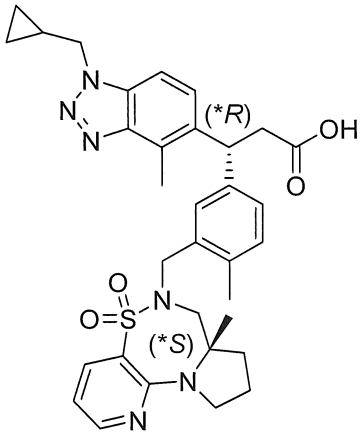
Ví dụ 12: Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp đồng phân axit 3-(xyclopropylmetyl-4-metyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(*7H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 11, 245 mg) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 50 % CO_2, 50 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (99 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 0,5H), 3,58 - 3,44 (m, 1,5H), 3,21 -

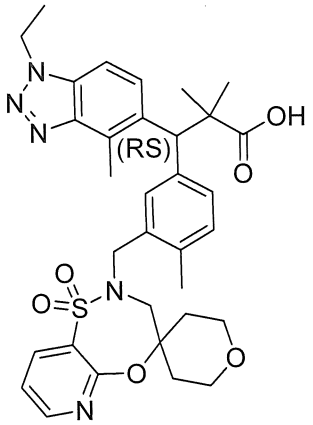
3,11 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,81 - 1,54 (m, 4H), 1,42 - 1,15 (m, 2H), 0,75 (s, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 2H), 0,47 – 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 13: Axit (*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (100 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 12 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,42 - 1,15 (m, 2H), 0,69 (s, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 2H), 0,47 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 14: Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



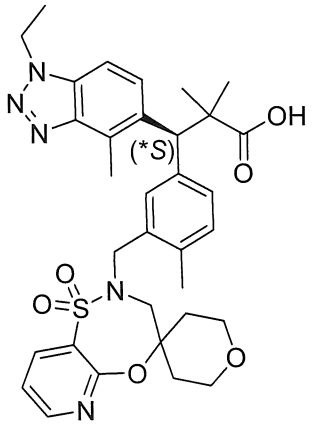
Bước A: (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch *n*-BuLi (0,700 mL, 2,5 M trong hexan, 1,75 mmol) vào ((5-bromo-2-metylbenzyl) oxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 472 mg, 1,58 mmol) trong THF ở -78 °C (20 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Thêm từng giọt 1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbalđehyt (Chất trung gian 22, 298 mg, 1,50 mmol) trong THF (5 mL) và dung dịch thu được được làm ấm ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp thu được được dập tắt bằng dung dịch chứa nước bão hòa (10 mL) và lớp chứa nước được chiết tách bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 10 % axeton trong CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất tiêu đề (450 mg, 70 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{35}N_3O_2Si$, 425,2; m/z tìm được, 426,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,59 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Bước B: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl -3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl) -2,2-đimetylpropanoat. 2,2,2-tricloaxetonitril (397 mg, 2,75 mmol) và DBU (7,60 mg, 0,0499 mmol) được thêm vào (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*] [1,2,3]triazol-5-yl)metanol (450 mg, 1,08 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. (1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (438 mg, 2,51 mmol) và bis (triflometanesulfonyl)imit (32,0 mg, 0,114 mmol) sau đó được thêm vào tuần tự, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_3Cl bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết bằng DCM (15 x 3). Các

chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư sau đó được hòa tan trong DCM (10 mL) và $SOCl_2$ (0,31 mL, 4,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 10 % axeton trong CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất tiêu đề (250 mg, 57 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$, 413,2; m/z tìm được, 414,0 $[M+H]^+$. a^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 2H), 4,57 – 4,50 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,66 – 1,54 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

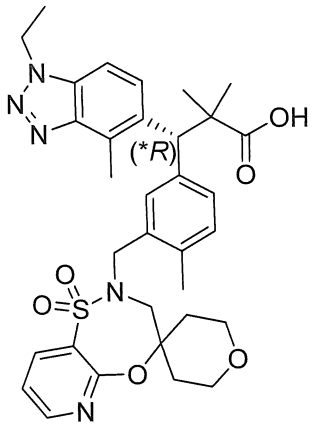
Bước C: Axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. DMF (0,5 mL) được thêm vào hỗn hợp 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1', 1'-đioxit (Chất trung gian 36, 33 mg, 0,12 mmol) và natri hydrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 9,0 mg, 0,24 mmol). Sau 10 phút, dung dịch metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)-2,2-đimetylpropanoat (50 mg, 0,12 mmol) trong DMF (0,5 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong THF (1 mL) và MeOH (1 mL) và sau đó NaOH (3 M, 1 mL, 3 mmol) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Hỗn hợp phản ứng này được tách chiết bằng etyl axetat và phần chất hữu cơ và phần chứa nước được tách ra. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % Metanol/CH_2Cl_2) để tạo hợp chất tiêu đề (24 mg, 32 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; m/z tìm được, 633,9 $[M+H]^+$. a^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 – 8,32 (m, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 3H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,47 – 4,20 (m, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 2H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,64 – 1,33 (m, 7H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 15: Axit (*S)- 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-.



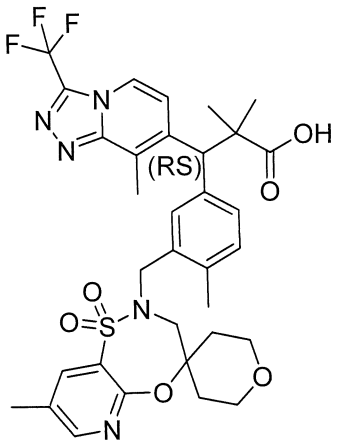
Hỗn hợp đồng phân đối quang axit (*R/S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 14, 24 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (7 mg) đã được đặt ký hiệu (*S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; m/z tìm được, 633,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16: Axit (*R)- 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (7 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 15 được chỉ định (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{39}N_5O_6S$, 633,3; m/z tìm được, 633,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: (3-(((*Tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch *n*-BuLi (2,95 mL, 2,5 M trong hexan, 7,38 mmol) vào ((5-bromo-2-metylbenzyl) oxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 1,78 g, 5,67 mmol) trong THF (80 mL) ở -78 °C và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau đó thêm từng giọt 8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-cacbalđehyt (Chất trung gian 22, 1,30 g, 5,67 mmol) trong THF (5 mL) và dung dịch thu được được làm ấm ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 4

giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (40 mL) được thêm vào và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (60 mL x 2). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (1,60 g, 61 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,2; m/z tìm được, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (d, J = 8,5 Hz, 6H).

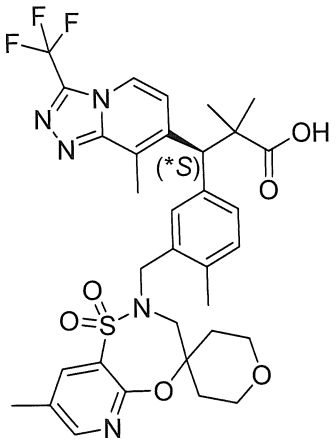
Bước B: Metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. 2,2,2-tricloaxetonitril (1,29 g, 8,94 mmol) và DBU (80,0 mg, 0,525 mmol) được thêm vào (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol (1,60 g, 3,44 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. (1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,38 g, 7,90 mmol) và bis (triflometanesulfonyl)imit (96,6 mg, 0,344 mmol) sau đó được thêm vào tuần tự, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Một phần khác của (1-methoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,38 g, 7,90 mmol) và bis (triflometanesulfonyl)imit (96,6 mg, 0,344 mmol) sau đó được thêm vào tuần tự, và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết bằng EtOAc (50 x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (1,20 g, 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,3; m/z tìm được, 550,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,73 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,36 (d, J = 32,8 Hz, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (d, J = 3,6 Hz, 6H).

Bước C: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl -3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (550 mg, 1,00 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL), và $SOCl_2$ (0,31 mL, 4,33 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (400 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}ClF_3N_{33}$, 453,1; m/z tìm được, 453,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

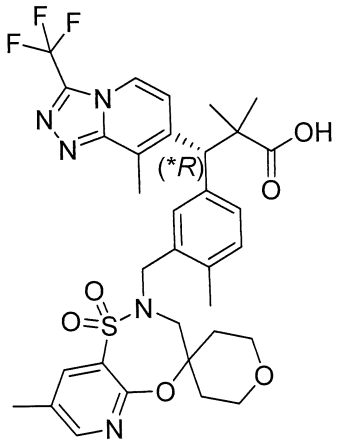
Bước D: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. DMF (0,5 mL) được thêm vào hỗn hợp 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 200 mg, 0,703 mmol) và KO^tBu (118 mg, 1,05 mmol). Sau 10 phút, dung dịch metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)-2,2-đimetylpropanoat (319 mg, 0,703 mmol) trong DMF (0,5 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LiOH (chứa nước) (3 M, 1 mL) được thêm vào phần dư đã được hòa tan trong THF (1 mL) và MeOH (1 mL) và hỗn hợp được đun nóng ở 50 °C trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL) và pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % Metanol/CH_2Cl_2) để tạo hợp chất tiêu đề (150 mg, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,50 – 4,22 (m, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,20 – 3,02 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,12 – 1,02 (m, 2H).

Ví dụ 18: Axit (**S*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl).



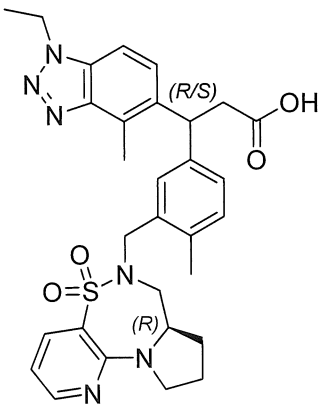
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 17, 150 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralcel OZ-H 2 x 25 cm, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (68 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19: Axit (**R*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



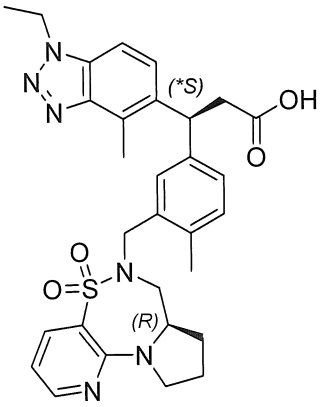
Đồng phân đối quang rửa giải thứ hai (53 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 18 được chỉ định (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20: Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyrido[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-ethyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó.



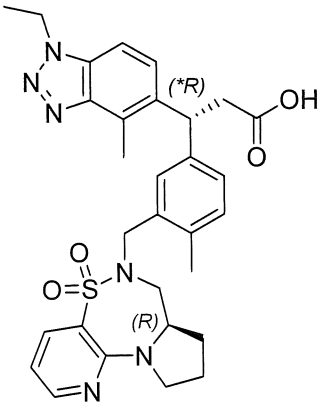
DMF (1,4 mL) được thêm vào hỗn hợp *R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 67 mg, 0,28 mmol) và natri hydrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 24 mg, 0,60 mmol) trong môi trường nitơ ở 0 °C. Sau 10 phút, dung dịch etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)propanoat (Chất trung gian 31, 0,7 ml, 0,4 M trong DMF, 0,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch natri hyđroxit 1 M chứa nước (0,84 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm một phần bổ sung natri hyđroxit trong nước 1 M (0,56 mL) và khuấy lại phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và sản phẩm lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, TFA 0,05 % chứa axetonitril-nước). Các phần tinh khiết thu được từ HPLC điều chế có tính axit được thu thập và đông khô đến khi khô để tạo ra hợp chất tiêu đề (108,2 mg, 67 %) dưới dạng muối axit trifloaxetic của nó. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21: Axit (**S*)- 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl).



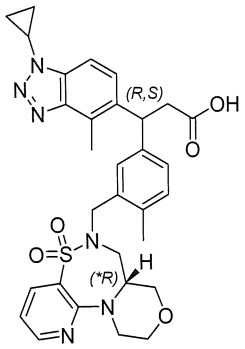
Hỗn hợp gồm đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyrido[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-ethyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 20, 108,2 mg) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralcel OJ-H 5 µm, 250 x 20 mm, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (44 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 – 8,16 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 2H), 4,64 – 4,44 (m, 2H), 4,38 – 4,29 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,65 – 3,50 (m, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,10 – 2,89 (m, 2H), 2,89 – 2,75 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,62 – 1,43 (m, 3H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 1H).

Ví dụ 22: Axit (**R*)- 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl).



Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 21 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,0. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 3H), 6,80 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,65 – 1,58 (m, 4H), 1,47 – 1,40 (m, 1H).

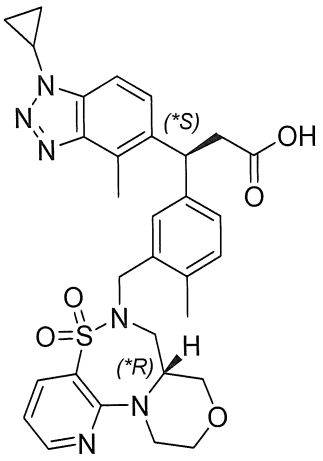
Ví dụ 23: Axit 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl).



DMF (0,75 mL) được thêm vào hỗn hợp (*R)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 12, 75 mg, 0,29 mmol) và natri hydrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 38 mg, 0,95 mmol) trong môi trường nitơ ở 0 °C. Sau 10 phút, dung dịch etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl--1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)propanoat (Chất trung gian 32, 0,75 ml, 0,4 M trong DMF, 0,29 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ qua đêm. Hỗn hợp được lọc và sản phẩm lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, TFA 0,05 % chứa axetonitril-nước). Các phần tinh khiết thu được từ HPLC điều chế có tính axit được thu thập và đông khô đến khi khô để tạo thành hợp chất tiêu đề. (104,7 mg, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 0,5H), 7,49 – 7,44 (m, 0,5H), 7,44 – 7,40 (m, 0,5H), 7,40 – 7,34 (m,

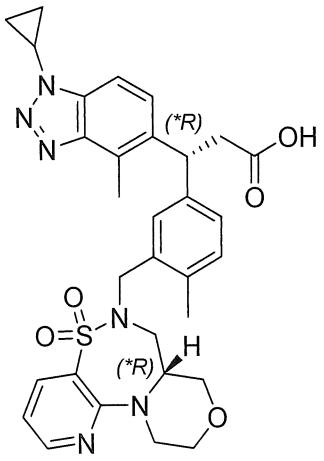
0,5H), 7,31 – 7,28 (m, 0,5H), 7,21 – 7,17 (m, 0,5H), 7,09 – 7,02 (m, 1,5H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,87 – 6,83 (m, 0,5H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 0,5H), 4,58 – 4,49 (m, 1,5H), 4,47 – 4,40 (m, 0,5H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 0,5H), 3,81 – 3,63 (m, 5H), 3,30 – 3,18 (m, 1,5H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,69 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 2,12 (s, 1,5H), 1,40 – 1,24 (m, 4H).

Ví dụ 24: Axit (*S)- 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl).



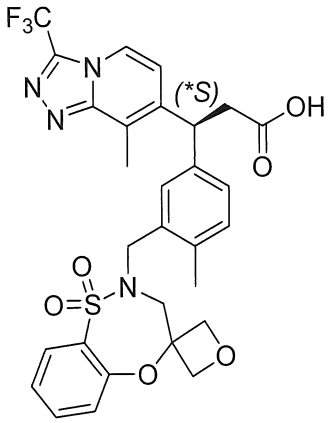
Hỗn hợp đồng phân axit 3-(1-xyclopropoxy-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 23, 104,7 mg) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (34 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 – 8,26 (m, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 2H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,28 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 5H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 3,01 – 2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 2H).

Ví dụ 25: Axit (*R)- 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (36 mg) từ sự phân tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 24 được chỉ định (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 – 8,29 (m, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,66 – 4,54 (m, 2H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 5H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 4H).

Ví dụ 26: Axit (*S)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

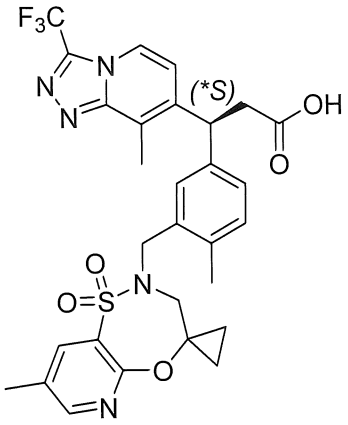


Bước A: Etyl (*S)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat; Dung dịch gồm etyl (*S)3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 122 mg, 0,289 mmol), 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7, 87 mg, 0,36 mmol), và triphenylphosphin (116 mg, 0,444 mmol) trong THF (4,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. DBAD (107 mg, 0,465 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong môi trường nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 đến 20 % etyl axetat/DCM, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (550 mg) đã bị nhiễm sản phẩm phụ oxit triphenylphosphin và dung môi còn lại. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$.

Bước B: (Axit (*S)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch natri hyđroxit chứa nước(1 M, 2,5 mL, 2,5 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (*S)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (540 mg, 0,84 mmol) trong THF (4 mL) và etanol (1 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ THF. Một lượng nhỏ DMF được thêm vào để tạo thành dung dịch, và phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, NH_4OH 20 mM). Các phần tinh khiết thu được từ HPLC điều chế có tính bazơ được thu thập và đông khô đến khi khô để tạo thành hợp chất tiêu đề (88,2 mg, 17 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z tìm được, 617,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 2H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,08 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ví dụ 27: Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

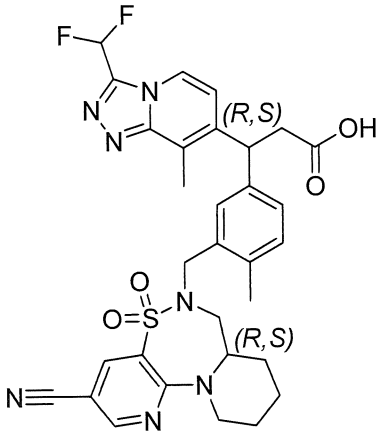


Bước A: Etyl (**S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (254 mg, 85 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 26, Bước A trong đó 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro [xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 8) được sử dụng thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]1,1-đioxit (Chất trung gian 7) và (0 đến 80 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) được sử dụng cho sắc ký cột nhanh thay vì (0 đến 20 % etyl axetat/DCM, rửa giải građien). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch natri hyđroxit chứa nước(1 M, 1,2 mL, 1,2 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (**S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-

(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (254 mg, 0,395 mmol) trong THF (2 mL) và etanol (0,2 mL). Phản ứng được khuấy ở 50 °C trong 1 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong luồng khí nitơ để loại bỏ THF. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH). Các phần tinh khiết thu được từ HPLC điều chế có tính bazơ được thu thập và đông khô đến khi khô để tạo thành hợp chất tiêu đề (125 mg, 51 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,34 – 8,32 (m, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 3H), 4,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,64 – 0,52 (m, 2H).

Ví dụ 28: Axit 3-(3-((3-Xyano-5,5-đioxit-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: 7-Bromo-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. 2,2-đifloaxetic anhyđrit (34,50 g, 197,9 mmol) được thêm từ từ vào 4-bromo-2-hyđrazinyl-3-metylpyriđin (Chất trung gian 23, 2,00 g, 9,99 mmol). Ban đầu phản ứng bắt đầu hồi lưu và chất rắn chuyển sang màu vàng, nhưng trong vòng 5 phút thì phản ứng đồng nhất. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50 °C. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện

áp suất giảm. Etyl axetat (100 mL) được thêm vào, tiếp theo thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa cho đến khi pH của dung dịch là 7-8. Các lớp được tách riêng và lớp chứa nước được chiết xuất bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và dung dịch nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (2,5 g, 96 %) là chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6BrF_2N_3$, 261,0; m/z tìm được, 262,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 2,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Bước B: Etyl (*E*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat. Hỗn hợp chứa 7-bromo-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (2,50 g, 9,54 mmol), etyl (*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)acrylat (2,66 g, 11,77 mmol), kali cacbonat (2,64 g, 19,1 mmol), đicloro [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II), kết hợp với điclometan (1:1) (705 mg, 0,96 mml) trong 1,4-đioxan (33 mL) và nước (10 mL) được sục khí N_2 trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 90 °C. Sau một giờ, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đất điatomit như Celite® và rửa bằng etyl axetat (100 mL). Nước được thêm vào phần lọc và các lớp được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,58 g, 59 %) ở dạng chất rắn màu nâu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_6F_2N_3O_2$, 281,3; m/z tìm được, 282,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,07 (m, 2H), 6,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm tuần tự TEA (1,18 mL, 8,50 mmol) và $[Rh(COD)Cl]_2$ (143 mg, 0,29 mmol) vào bột nhào etyl (E)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat(1,58 g, 5,62 mmol) và axit (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (1,41 g, 8,50 mmol) trong 1,4-đioxan (30 mL) và nước (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95 °C. Sau 45 phút, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp etyl axetat/nước và tách riêng hỗn hợp hai pha. Lớp nước được tách

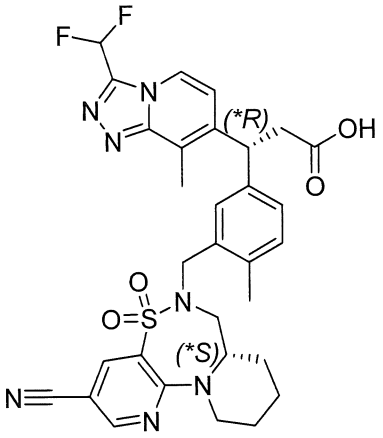
chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,80 g, 79 %) ở dạng bọt màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$, 403,4; m/z tìm được, 404,2 $[M+H]^+$.

Bước D: Etyl 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicarboxyl (1,12 g, 3,67 mmol) vào hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflomtyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (900 mg, 2,23 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 9, 882 mg, 3,17 mmol) và triphenylphosphin (868 mg, 3,31 mmol) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,40 g, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{35}F_2N_7O_4S$, 663,7; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 - 8,14 (m, 2H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,95 (ddd, J = 8,6, 7,1, 4,0 Hz, 1H), 4. 70 - 4,60 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 14,6, 11,8 Hz, 1H), 4,34 (ddt, J = 13,9, 9,7, 4,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 4H), 3,38 - 3,07 (m, 4H), 3,02 (ddd, J = 15,7, 8,7, 5,5 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,43 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (td, J = 7,2, 2,0 Hz, 3H).

Bước E: Axit 3-(3-((3-Xyano-5,5-đioxit-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (1,40 g, 2,10 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (10,0 mL, 10,0 mmol) và THF (10 mL)

được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,27 g, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z tìm được, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,46 (dd, J = 2,2, 1,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,14 (ddt, J = 15,9, 7,2, 4,2 Hz, 3H), 6,90 (dd, J = 11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,48 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 4,33 (tt, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 24,2, 14,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 6,1, 4,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (dt, J = 16,0, 8,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 3H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).

Ví dụ 29: Axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



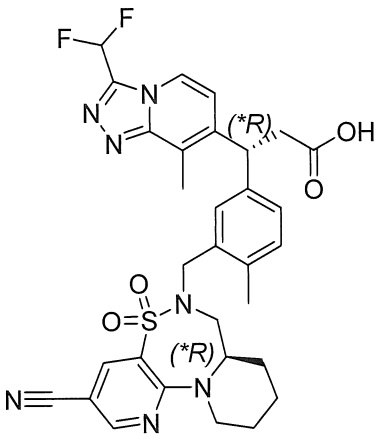
Hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân không đối quang chứa axit 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 28, 1,27 g) được tách riêng bằng 2 phương pháp tách bất đối xứng. Hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang ban đầu được áp dụng Phương pháp tách bất đối xứng I: SFC bất đối

xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo Ví dụ 29 và Ví dụ 30, cũng như hỗn hợp hai đồng phân không đối quang còn lại (Ví dụ 31 và Ví dụ 32). Sau đó, hỗn hợp Ví dụ 31 và Ví dụ 32 được tách riêng bằng Phương pháp tách bất đối xứng II: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IG 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo ra Ví dụ 31 và Ví dụ 32. Việc tách riêng các đồng phân bằng Phương pháp tách bất đối xứng, thứ tự rửa giải và hóa học lập thể đã định rõ được lập bảng dưới đây trong Bảng 2. Khi cấu hình hoá học lập thể được viết là, ví dụ như (*R, *S), có cấu hình thứ nhất (*R) tương ứng với cấu hình tại cacbon 3-propanoic và cấu hình thứ hai (*S) tương ứng với hóa học lập thể tại sultam. Đặc tính của axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 29) như sau: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z tìm được, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 15,6, 8,9 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Bảng 2: Phương pháp tách bất đối xứng, Thứ tự rửa giải và Hóa học lập thể đã đặt ký hiệu cho các ví dụ 29-32

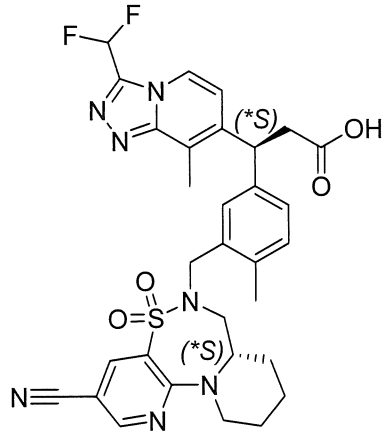
Ví dụ số	Phương pháp tách bất đối xứng/thứ tự rửa giải	Cấu hình
29	Phương pháp I, rửa giải thứ nhất	*(*R, *S)*
30	Phương pháp I, rửa giải thứ hai	*(*R, *R)*
31	Phương pháp II, rửa giải thứ nhất	*(*S, *S)*
32	Phương pháp II, rửa giải thứ hai	*(*S, *R)*

Ví dụ 30: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



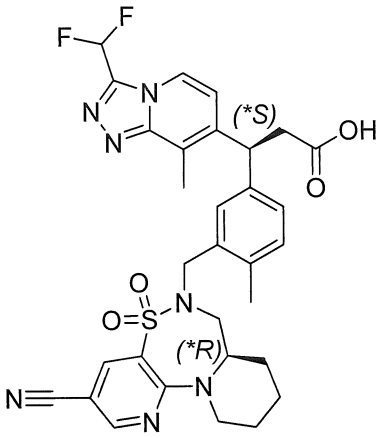
Thu được hợp chất tiêu đề (351 mg) như mô tả trong Ví dụ 29 và Bảng 2: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z tìm được, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 4H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 13,7, 5,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,32 - 3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70 (dt, J = 15,3, 5,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 3H), 1,04 (s, 1H).

Ví dụ 31: (*S)-3-(3-(((*S)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)axid propanoic.



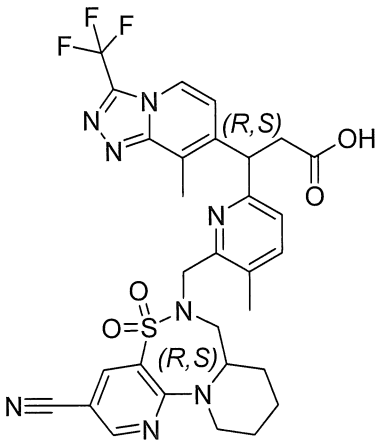
Thu được hợp chất tiêu đề (199 mg) như mô tả trong Ví dụ 29 và Bảng 2: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z tìm được, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 23,3, 5,8, 3,6 Hz, 3H), 6,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,04 (dd, *J* = 15,9, 9,1 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H).

Ví dụ 32: Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thu được hợp chất tiêu đề (260 mg) như mô tả trong Ví dụ 29 và Bảng 2: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z tìm được, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 13,7, 5,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,32 - 3,09 (m, 5H), 3,01 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70 (dt, J = 15,3, 5,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 3H), 1,04 (s, 1H).

Ví dụ 33: Axit 3-(6-((3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp gồm 8-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (Chất trung gian 30, 500 mg, 1,53 mmol), etyl (*Z*)-3-(6-(axetoxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)acrylat (Chất trung gian 15, 268 mg, 1,02 mmol), kali cacbonat (434 mg, 3,14 mmol), $[Rh(COD)Cl]_2$ (51 mg, 0,10 mmol), THF (6 mL) và propan-2-ol (0,08 mL) được sục khí N_2 trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 95 °C. Sau một giờ, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đất điatomit như Celite® và được rửa bằng etyl axetat (10 mL). Thêm nước muối vào phần lọc và tách riêng các lớp. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (125 mg, 26 %) ở dạng chất rắn màu nâu đỏ. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}F_3N_4O_4$, 464,4; m/z tìm được, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,6, 3,9 Hz, 2H), 5,31 - 5,21 (m, 2H), 5,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J* = 16,5, 8,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 16,5, 7,4 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

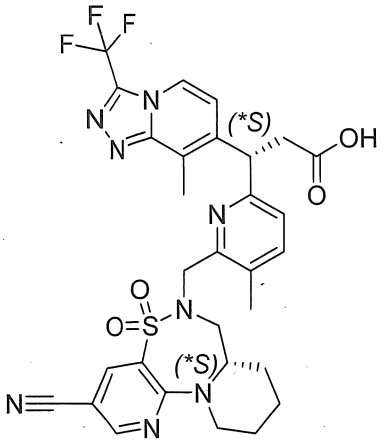
Bước B: Etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm kali cacbonat (304 mg, 2,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (390 mg, 0,868 mmol) trong THF (10 mL) và etanol (7 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các lớp được tách riêng và lớp chứa nước được chiết xuất bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (700 mg, 96 %) ở dạng dầu trong. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,4; m/z tìm được, 422,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 3H), 4,93 (dd, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,76 (p, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 15,9, 6,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: Etyl 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicarboxylat (264 g, 1,15 mmol) vào hỗn hợp gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (320 mg, 0,76 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 9, 253 mg, 0,91 mmol) và triphenylphosphin (299 mg, 1,14 mmol) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Tách riêng hỗn hợp hai pha và lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa sạch tuần tự bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan, rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (510 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,7; m/z tìm được, 683,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 17,0, 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 22,9, 7,8 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,64 (m, 2H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 26,6, 14,9 Hz, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,8,

3,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,27 (m, 2H), 3,04 (ddd, *J* = 28,8, 16,4, 7,4 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 24,5 Hz, 4H), 1,79 (qt, *J* = 15,2, 5,6 Hz, 3H), 1,62 (dq, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 1H), 1,15 (td, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 3H).

Bước D: Axit 3-(6-((3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylphenyl)-2-(-3-(điflometyl)-3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (510 mg, 0,75 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2,2 mL, 2,2 mmol) và THF (3 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (477 mg, 97 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z tìm được, 655,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,5, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 21,8, 7,8 Hz, 1H), 5,05 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 2H), 4,49 (tt, *J* = 13,1, 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 3,63 - 3,31 (m, 3H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,82 (dq, *J* = 13,8, 6,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,63 - 1,44 (m, 1H).

Ví dụ 34: Axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

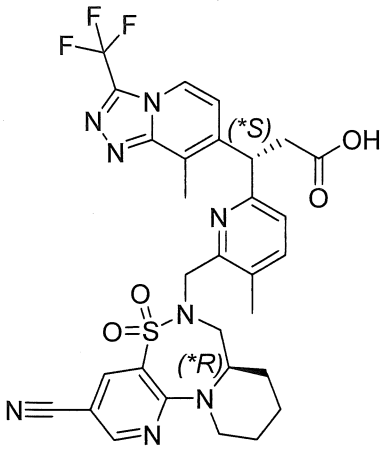


Hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân không đối quang chứa axit 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 33) được tách riêng bằng 2 phương pháp tách bất đối xứng. Hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang ban đầu được áp dụng Phương pháp tách bất đối xứng III: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo Ví dụ 34 và Ví dụ 35, cũng như hỗn hợp hai đồng phân không đối quang còn lại Ví dụ 36 và Ví dụ 37. Sau đó, hỗn hợp trong Ví dụ 36 và Ví dụ 37 được tách riêng bằng Phương pháp tách bất đối xứng IV: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, Pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo ra Ví dụ 36 và Ví dụ 37. Phương pháp tách bất đối xứng, thứ tự rửa giải và hóa học lập thể đã định rõ được trình bày dưới đây trong Bảng 3. Khi cấu hình hoá học lập thể được viết là, ví dụ như (*R, *S), có cấu hình thứ nhất (*R) tương ứng với cấu hình tại cacbon 3-propanoic và cấu hình thứ hai (*S) tương ứng với hóa học lập thể tại sultam. Đặc tính của axit (*S)-3-(6-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (264 mg) như sau: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z tìm được, 655,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 2H), 4,50 (dt, *J* = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 12,7, 3,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 3,52 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 14,0, 9,1, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 16,5, 6,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 3H), 1,63 (dd, *J* = 12,8, 7,0 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H).

Bảng 3: Phương pháp tách bất đối xứng, Thứ tự rửa giải và Hóa học lập thể đã đặt ký hiệu cho các ví dụ 34-37

Ví dụ số	Phương pháp tách bất đối xứng/thứ tự rửa giải	Cấu hình
34	Phương pháp III, rửa giải thứ nhất	*(*S, *S)*
35	Phương pháp III, rửa giải thứ hai	*(*S, *R)*
36	Phương pháp IV, rửa giải thứ nhất	*(*R, *R)*
37	Phương pháp IV, rửa giải thứ hai	*(*R, *S)*

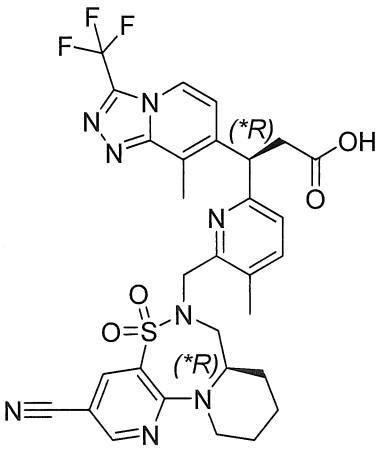
Ví dụ 35: Axit (**S*)-3-(6-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thu được hợp chất tiêu đề (114 mg) như mô tả trong Ví dụ 34 và Bảng 3: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z tìm được, 655,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 4,47 (dt, *J* = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,35 (m, 4H), 3,05 (dd, *J* = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,86 (s,

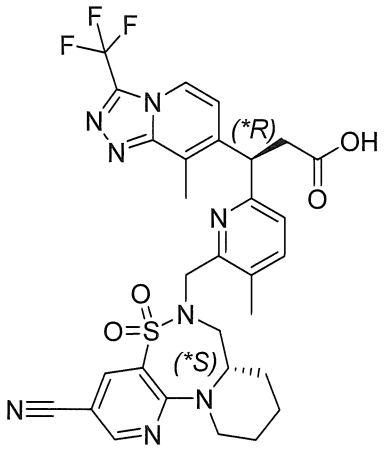
3H), 2,30 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

Ví dụ 36: Axit (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



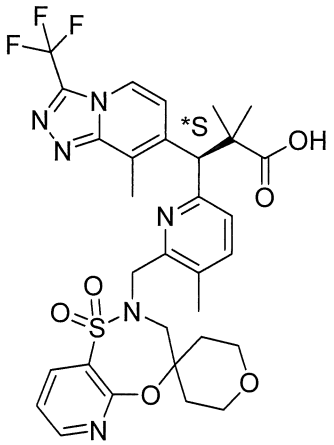
Thu được hợp chất tiêu đề (95 mg) như mô tả trong Ví dụ 34 và Bảng 3: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z tìm được, 655,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 16,4, 10,8 Hz, 2H), 4,51 (dt, *J* = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,64 (dd, *J* = 16,5, 8,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 13,5, 9,1, 5,7 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 16,5, 6,5 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 4H), 1,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

Ví dụ 37: Axit (**R*)-3-(6-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thu được hợp chất tiêu đề (128 mg) như mô tả trong Ví dụ 34 và Bảng 3: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z tìm được, 655,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 2H), 4,47 (dt, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 16,5, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

Ví dụ 38: Axit (*S)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: 7-((6-(((tert-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thêm từng giọt dung dịch 1,3 M chứa phức chất isopropylmagie clorua-liti clorua trong THF (8 mL, 10,4 mmol) vào dung dịch

khuấy chứa 7-iođo-8-metyl-3- (triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (Chất trung gian 53, 3,3 g, 10,1 mmol) trong THF (25 mL) ở –20 °C. Sau 15 phút, sử dụng ống thông thêm dung dịch Grignard vào dung dịch khuấy chứa 6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy) metyl)-5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 57, 2,5 g, 9,2 mmol) trong THF (25 mL) ở –20 °C. Sau 20 phút, thêm vào metanol (5 mL) trong thời gian nhiệt độ bình tăng lên –10 °C. Bình đáy tròn được lấy ra khỏi bể làm lạnh và có thể được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến 7 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M, sau đó được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp đã được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat, dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo dầu màu vàng. Dầu được hòa tan trong điclometan (44 mL), sau đó được làm lạnh trong bình nước đá; trong đó 2,6-đi-tert-butylpyriđin (3 mL, 13,4 mmol) và tionyl clorua (0,9 mL, 12,4 mmol) được thêm vào tuần tự. Lấy bình cầu đáy tròn ra khỏi bể làm lạnh và để ấm đến nhiệt độ phòng trong 45 phút. $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH của hỗn hợp là 7. Sau đó, đổ nước vào hỗn hợp này và lớp nước được tách chiết bằng điclometan, dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để tạo hợp chất tiêu đề (3,87 g, 87 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z tìm được, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 0,79 (s, 9H) –0,06 (s, 3H), –0,09 (s, 3H).

Bước B: Metyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm indi tribromit (151 mg, 0,426 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm 7-((6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (730 mg, 1,5 mmol) và metyl trimetylsilyl đimetylketene acetal (1,3 mL, 6,0 mmol) trong điclometan (7,5 mL). Sau 16 giờ, thêm vào etyl axetat và dung dịch NaCl chứa nước bão hòa, đồng thời tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề bị nhiễm bẩn với các sản phẩm phụ khác (406 mg). Vật liệu này được thực hiện

vào bước tiếp theo mà không cần tinh lọc đặc tính thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; m/z tìm được, 551,2 $[M+H]^+$.

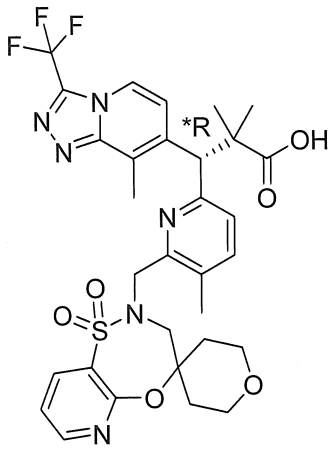
Bước C: Metyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm dung dịch TBAF 1 M trong THF (1,2 mL, 1,2 mmol) vào dung dịch khuấy chứa metyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (406 mg) tạp chất trong THF (4 mL). Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột SunFire Prep C_{18} OBD, 5 µM, 30 x 250 mm, rửa giải bằng axetonitril-nước khối lượng/0,05 % TFA. Các phần cất tinh khiết được kết hợp và làm đông khô để thu được hợp chất tiêu đề có dạng bột màu trắng nhạt (197 mg, 61 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z tìm được, 437,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Bước D: Metyl 3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Một phần điisopropyl azođicarboxylat (0,06 mL, 0,587 mmol) được thêm vào hỗn hợp khuấy gồm metyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (197 mg, 0,451 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 160 mg, 0,592 mmol) và triphenylphosphin (151 mg, 0,576 mmol) trong THF (3 mL) và DMF (2 mL). Sau 12 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng ba bước sắc ký theo tuần tự: bước đầu tiên là bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat), bước thứ hai là bằng sắc ký cột nhanh (điclometan-metanol) và bước thứ ba bằng RP-HPLC (cột XBridge Prep OBD C18, 5 µm, 50 x 250 mm, dung môi rửa giải: NH_3-axetonitril chứa nước 20 mM) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bọt trắng (250 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,54 (m, 1H),

8,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 2H), 3,94 - 3,70 (m, 4H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,80 - 1,53 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

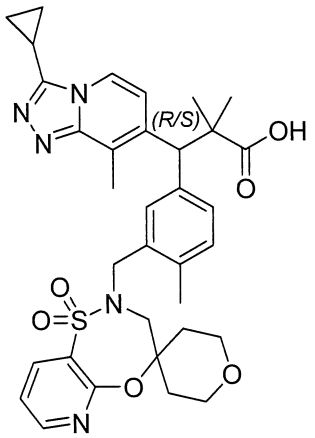
Bước E: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa metyl metyl 3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (250 mg, 0,363 mmol), dung dịch hyđroxit lithi chứa nước 2 M (1,5 mL, 3 mmol), THF (3 mL) và metanol (3 mL) được khuấy ở 60 °C. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và độ pH đưa về 4-5 bằng cách thêm từng giọt dung dịch HCl chứa nước 1 M. Hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat, dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hỗn hợp gồm các đồng phân axit 3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (245 mg). Các đồng phân này được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm, pha động: CO_2 80 %, EtOH 20 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (115 mg) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,91 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ví dụ 39: Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (112 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 38 được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,92 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Ví dụ 40: Axit (*R/S*)-3-(3-Xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.

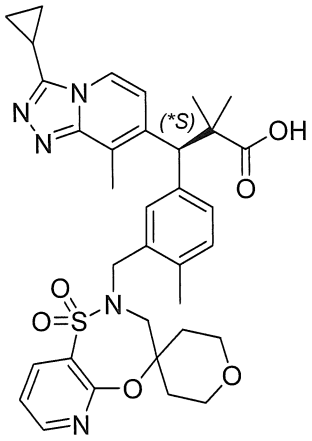


Bước A: Metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-xyclopropyl-8-

metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 55, 145 mg, 0,36 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 146 mg, 0,54 mmol) và triphenylphosphin (153 mg, 0,58 mmol) trong THF (2 mL) và DMF (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Thêm vào DBAD (131 mg, 0,57 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc dưới dòng khí nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (174 mg, 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}N_5O_6S$, 659,3; m/z tìm được, 660,4 $[M+H]^+$.

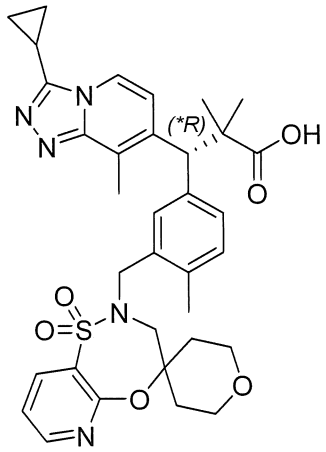
Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-Xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Thêm lithi hyđroxit chứa nước 2 M (0,54 mL, 1,1 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (70 mg, 0,1 mmol) trong MeOH (0,6 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. Thêm vào DCM, tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành và lớp nước được tách chiết xuất bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, Sản phẩm, (35 mg), được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 646,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41: Axit (**S*)-3-(3-Xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



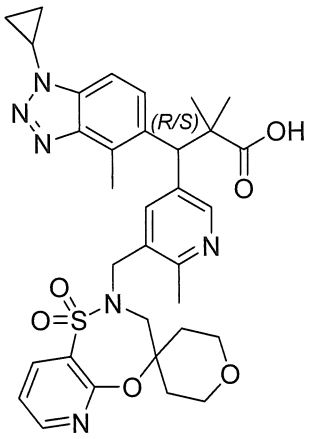
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 40) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralcel OJ-H, 2 x 25 cm, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH với 0,1 % đietylamin) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (11 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z tìm được, 646,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,56 - 4,35 (m, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,67 - 3,32 (m, 4H), 2,77 - 2,65 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 32,5 Hz, 2H), 1,50 - 1,02 (m, 9H).

Ví dụ 42: Axit (**R*)-3-(3-Xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (11 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 41 được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z tìm được, 646,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,44 (m, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 1H), 7,26 - 6,90 (m, 5H), 4,98 - 4,81 (m, 1H), 4,60 - 4,33 (m, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,77 - 3,28 (m, 4H), 2,88 - 2,53 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,49 - 0,95 (m, 9H).

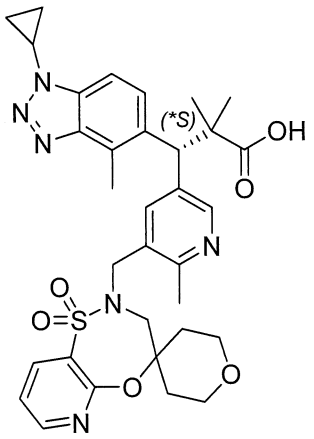
Ví dụ 43: Axit (*R/S*)-3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



Bước A: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 56, 0,68 g, 1,7 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 0,68 g, 2,5 mmol), triphenylphosphin (0,70 g, 2,7 mmol) trong THF (16 mL) và DMF (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Thêm vào DBAD (0,61 g, 2,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc dưới dòng khí nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan, rửa giải gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,1 g, 91 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,3; m/z tìm được, 661,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-[1,2,4]triazolo[1,2-*a*]pyriđin-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-3-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Thêm lithi hyđroxit chứa nước 2 M (2,6 mL, 5,2 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (350 mg, 0,53 mmol) in MeOH (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 75 °C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm vào dung dịch HCl chứa nước 1 M cho đến khi độ pH xấp xỉ bằng 6. Sau đó, thêm vào DCM, tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành và lớp nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). Các phần này chứa sản phẩm từ HPLC điều chế có tính axit được thu thập và làm đông khô đến khi khô để tạo ra hợp chất tiêu đề (241 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; m/z tìm được, 647,2 $[M+H]^+$.

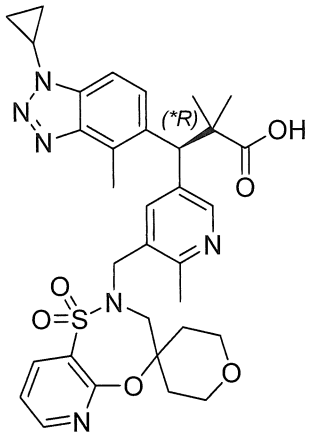
Ví dụ 44: Axit (**S*)-3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Hỗn hợp chứa axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 43) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralcel OJ-H, 2 x 25 cm, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH với 0,1 %

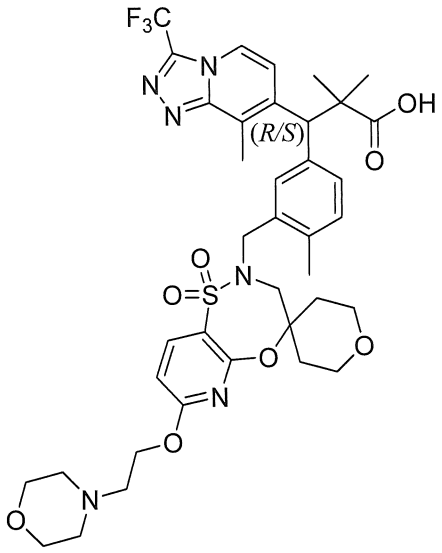
đietylamin) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (47 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; m/z tìm được, 647,2 [M+H]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,43 (m, 2H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,06 - 4,94 (m, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,69 - 3,37 (m, 6H), 2,95 - 2,79 (m, 4H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,61 - 1,26 (m, 11H).

Ví dụ 45: Axit (*R)-3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (54 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 44 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_6S$, 646,2; m/z tìm được, 647,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 1H), 4,14 - 3,90 (m, 2H), 3,67 - 3,37 (m, 6H), 2,93 - 2,36 (m, 8H)), 1,63 - 1,26 (m, 11H).

Ví dụ 46: Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48, 630 mg, 1,45 mmol), 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 68, 618 mg, 2,01 mmol,), triphenylphosphin (561 mg, 2,14 mmol), tetrahyđrofuran (7,5 mL) và DMF (7,5 mL) vào bình đáy tròn 100 mL trong môi trường N_2. Khi hỗn hợp đã đồng nhất, thêm vào đisopropyl azođicarboxylat (0,48 mL, 2,4 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Đổ vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch natri bicacbonat bão hòa và tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 1:1 etyl axetat/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (760 mg, 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; m/z tìm được, 722,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 6H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

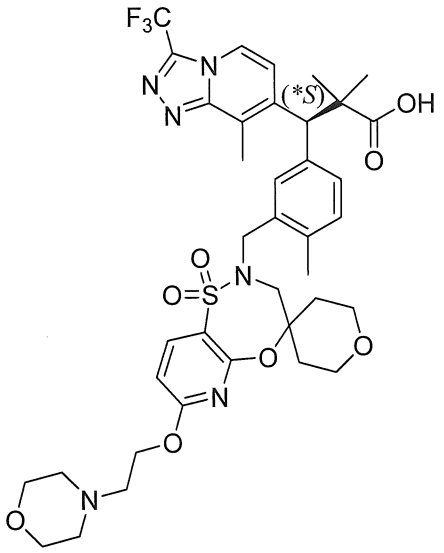
Bước B: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (200 mg, 0,28 mmol), 2-morpholinoetan-1-ol (101 µL, 0,83 mmol), Cs_2CO_3 (271 mg, 0,83 mmol) và toluen (2,0 mL, mà trước đó đã được thanh lọc bằng N_2 trong 30 phút) vào bình phản ứng trong môi trường N_2. Sau đó, RockPhos Pd G3 (11,6 mg, 0,014 mmol) được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được thanh lọc bằng N2 thêm 5 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90 °C trong 18 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội và được phân chia giữa etyl axetat và nước, lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 1:10 MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (75 mg, 33 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{47}F_3N_6O_8S$, 816,3; m/z tìm được, 817,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoethoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

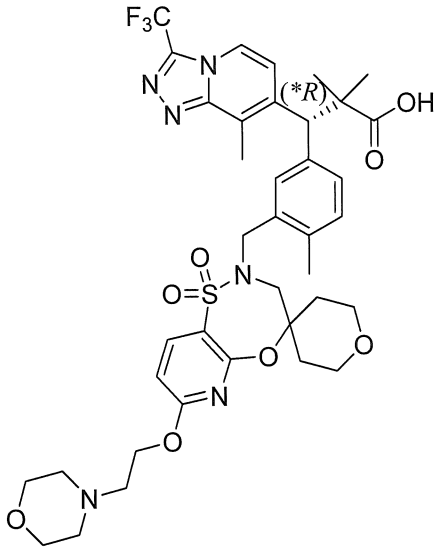
Thêm vào bình metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (190 mg, 0,23 mmol), lithi hyđroxit (2 M, 0,8 mL, 1,6 mmol), MeOH (1,6 mL), THF (1,6 mL) và nước (0,8 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 75 °C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và độ pH được điều chỉnh đến khoảng 4 bằng HCl 2 M, đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (4X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: 1:10 MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (40 mg, 21 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; m/z tìm được, 803,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 4H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 7H), 3,40 (br s, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 6H), 2,56 - 2,47 (m, 4H), 2,16 (s, 4H), 1,69 - 1,41 (m, 4H), 1,38 (s, 4H).

Ví dụ 47: Axit (*S) 2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



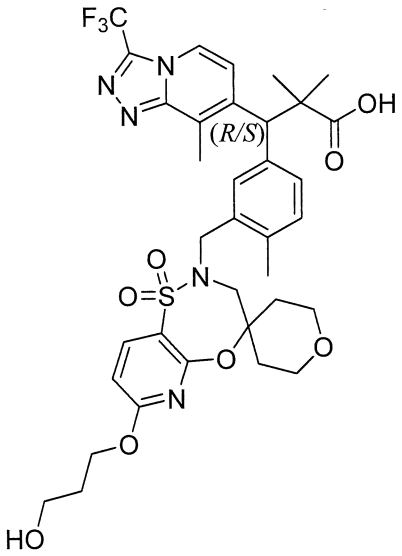
Hỗn hợp gồm các đồng phân đối hình axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 46, 40 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak IG, 5 µm, 250 x 20 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (11 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; m/z tìm được, 803,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 3H), 4,04 - 3,86 (m, 2H), 3,82 - 3,37 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,65 - 1,49 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ví dụ 48: Axit (*R)-2,2-Đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (12 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong Ví dụ 47 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; m/z tìm được, 803,1 $[M+H]^+$.

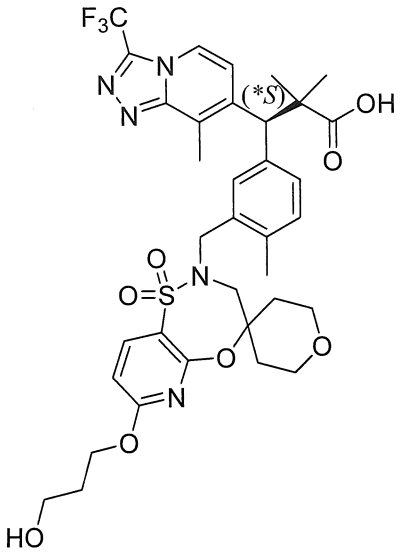
Ví dụ 49: Axit 3-(3-((7'-(3-Hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (20 mg, 30 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 46, trong đó 3-((2-(trimetylsilyl)propan-2-yl)oxy)propan-1-ol được dùng thay

cho 2-morpholinoetan-1-ol trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z tìm được, 748,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 4H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 3H), 3,62-3,35 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (q, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,45-1,37 (s, 4H), 1,28-1,20 (m, 4H).

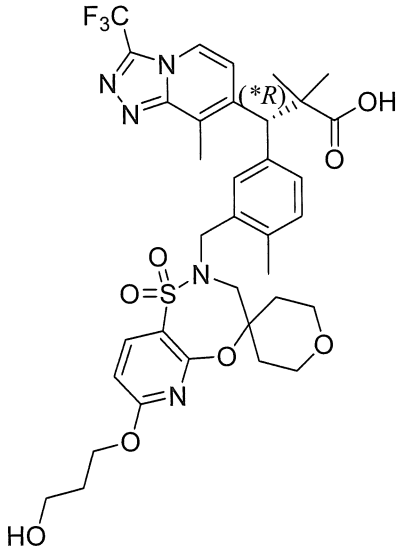
Ví dụ 50: Axit (**S*) 3-(3-((7'-(3-Hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp gồm các đồng phân đối hình axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 49) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm, Pha động: 75 % CO_2, 25 % EtOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (8 mg) được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z: tìm được, 748,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 4H), 3,94 - 3,83 (m,

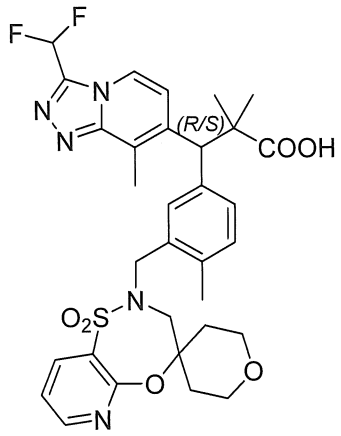
2H), 3,75 - 3,55 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,61 - 1,45 (m, 3H), 1,37 (s, 4H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 51: Axit (*R) 3-(3-((7'-(3-Hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (9 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong Ví dụ 50 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z tìm được, 748,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52: Axit (*R*/*S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.

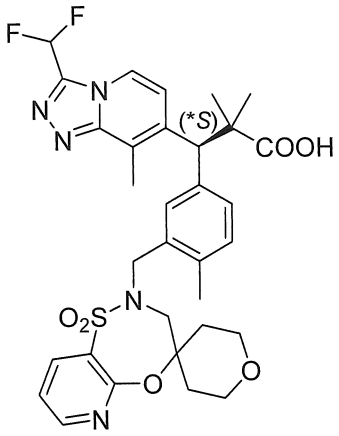


Bước A: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 2,0 g, 4,8 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 1,6 g, 6,0 mmol) và triphenylphosphin (1,8 g, 7,1 mmol) trong THF (133 mL) và DMF (13 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Thêm vào DBAD (1,9 g, 7,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Thêm nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (3 g, sản lượng 93 %) được tiếp tục ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z tìm được, 670,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Thêm Lithi hyđroxit (0,65 g, 15,5 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-đimetyl3-(4-metyl1-((1'-metyl-2,3',5,6'-đioxiđospiro[xyclopropan-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (3,0 g, 3,9 mmol) trong MeOH (25 mL) và nước (17 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 75 °C, sau đó được làm mát ở nhiệt độ phòng. Dung dịch HCl chứa nước 1 M được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa

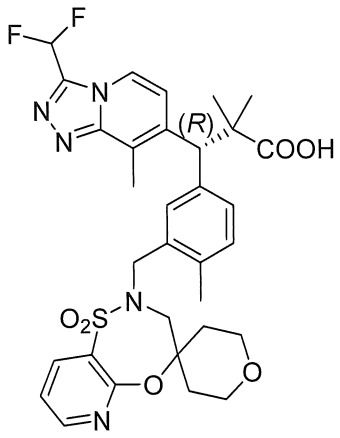
nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,5 g, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_6S$, 655,2; m/z tìm được, 656,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



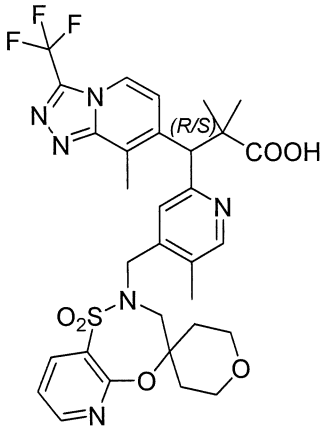
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 52, 2,5 g) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC, 30 x 150 mm, pha động: 35 % etanol, 65 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,2 g) đã được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 5H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,73 - 3,36 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,64 - 1,47 (m, 3H), 1,47 - 1,30 (m, 7H).

Ví dụ 54: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,1 g) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 53 được đặt ký hiệu (*R*): ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,46 (m, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 6H), 4,86 (s, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,63 - 1,32 (m, 10H).

Ví dụ 55: Axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

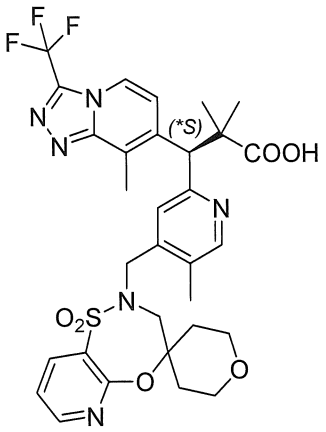


Bước A: Metyl 3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 50, 480 mg, 1,1 mmol),

2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 420 mg, 1,55 mmol) và triphenylphosphin (420 mg, 1,60 mmol) trong THF (7,2 mL) và DMF (7,2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (650 mg, sản lượng 86 %), được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,2 $[M+H]^+$.

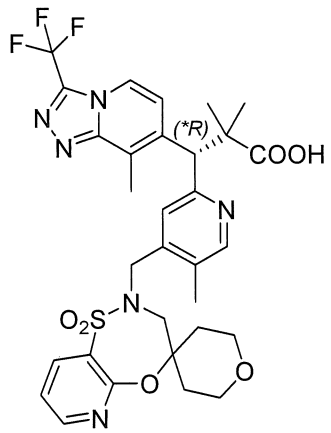
Bước B: Axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (166 mg, 6,92 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (650 mg, 0,94 mmol) trong MeOH (43 mL) và nước (13 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70 °C qua đêm, sau đó được làm mát ở nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. EtOAc được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (188 mg, sản lượng 30 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,79 - 3,53 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,76 - 1,60 (m, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 6H).

Ví dụ 56: Axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



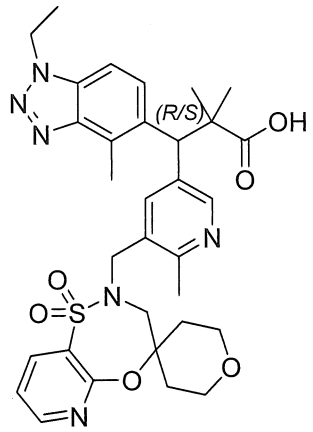
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 55, 280 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 30 mm, pha động: 55 % CO_2, 45 % hỗn hợp chứa EtOH/DCM, 90/10, thể tích/thể tích) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (54 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,52 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,75 - 1,60 (m, 3H), 1,47 - 1,34 (m, 7H).

Ví dụ 57: Axit (**R*)-3-(4-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (58 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 56 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,75 - 3,52 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,75 - 1,58 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 7H).

Ví dụ 58: Axit (R/S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-.

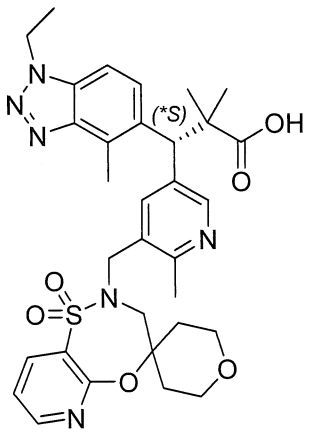


Bước A: Metyl 3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 51, 1,5 g, 3,8 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, (1,3 g, 4,7 mmol), triphenylphosphin (1,6 g, 6,0 mmol) và DBAD (1,4 g, 6,1 mmol) trong THF (41 mL) và DMF (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Thêm nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (2,4 g, sản lượng 98 %) được tiếp

tục ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Lithi hyđroxit (0,44 g, 18,5 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (2,4 g, 3,7 mmol) trong MeOH (30 mL), THF (60 mL) và nước (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70 °C qua đêm, sau đó được làm mát ở nhiệt độ phòng. Thêm vào dung dịch HCl chứa nước 1 M cho đến khi độ pH bằng 3-4. EtOAc được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,25 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; m/z tìm được, 635,3 $[M+H]^+$.

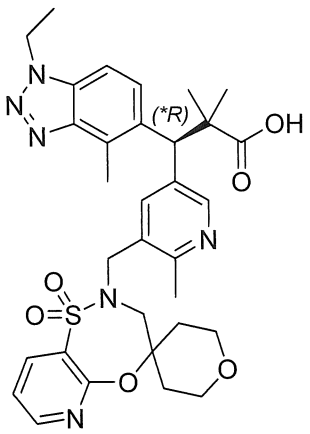
Ví dụ 59: Axit (**S*)-3-(5-((1',1'-Đioxido-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 58, 2,25 g) được tách

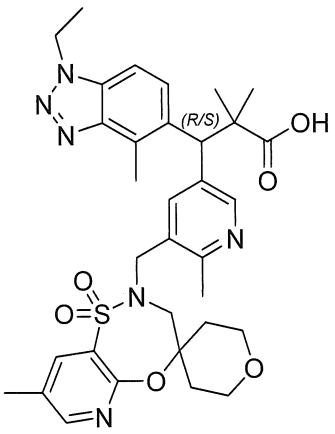
riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H, 2 x 25 cm, Pha động: CO_2 65 %, EtOH 35 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,01 g) đã được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 3,43 - 3,23 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,57 - 1,44 (m, 5H), 1,41 - 1,22 (m, 8H).

Ví dụ 60: Axit (*R)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,04 g) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 59 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,43 - 8,40 (m, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 3,42 - 3,23 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 5H), 1,41 - 1,21 (m, 8H).

Ví dụ 61: Axit (*R/S*)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

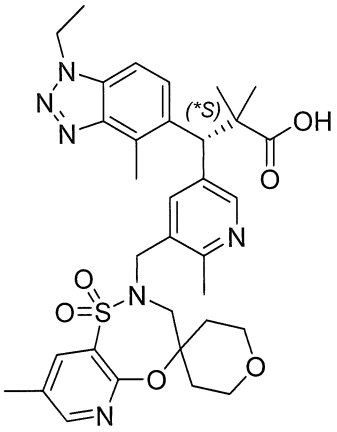


Bước A: Metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 51, 1,5 g, 3,8 mmol), 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 1,3 g, 4,7 mmol), và triphenylphosphin (1,6 g, 6,0 mmol) trong THF (41 mL) và DMF (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (1,4 g, 6,1 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % etyl axetat/hexan, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,5 g, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{43}N_6O_6S$, 662,3; m/z tìm được, 663,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (0,45 g, 18,9 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 2,2-đimetyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo--2,3,5,6tetrahyđrospiro-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (2,5 g, 3,8 mmol) trong MeOH (30 mL), THF (60 mL) và nước (30 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 6. Sau đó, thêm vào DCM và tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh (0-10 % MeOH/DCM, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,35 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,65 (qd, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,63 - 1,53 (m, 6H), 1,39 - 1,33 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

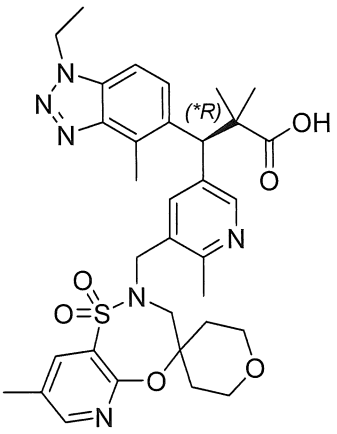
Ví dụ 62: Axit (**S*)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic (Ví dụ 61, 2,35 g) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC 5 µm 2 x 25 cm, Pha động: 60 % CO2, 40 % MeOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,1 g) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,58 (qd, *J* = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 21,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H),

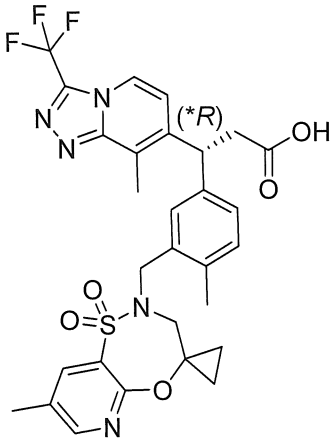
2,31 (s, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 1,27 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

Ví dụ 63: Axit (**R*)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



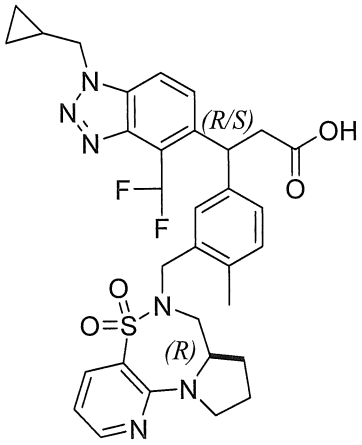
Đồng phân rửa giải thứ hai (1,1 g) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 62 được đặt ký hiệu (**R*): MS: khối lượng được tính $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,58 (qd, *J* = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 21,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 1,27 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

Ví dụ 64: Axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



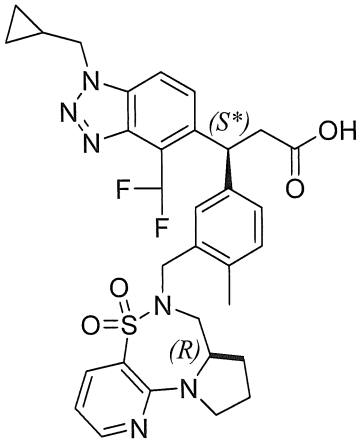
Dung dịch gồm etyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 27, 240 mg, 0,570 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-5 *b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 137 mg, 0,570 mmol) và triphenylphosphin (131 mg, 0,570 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Thêm vào DBAD (149 mg, 0,570 mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm vào $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được hòa tan trong THF (2 mL) và thêm NaOH (2 M, 2 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau đó, thêm nước (5 mL) vào và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Phần cặn được tách chiết bằng EtOAc (4 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2, rửa giải građien) để tạo ra hợp chất tiêu đề (180 mg, 51 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,7, 2,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,09 - 0,82 (m, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).

Ví dụ 65: Axit3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



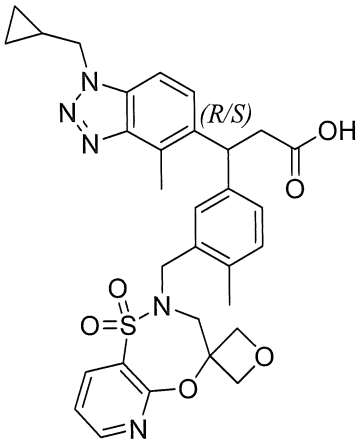
Hợp chất tiêu đề (240 mg, 82 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Chất trung gian 58) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; m/z tìm được, 637,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30-8,27 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 4,65 - 4,37 (m, 4H), 4,10 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,37 - 2,97 (m, 3H), 2,94 - 2,76 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 2,09 - 1,44 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,70 - 0,59 (m, 2H), 0,53 - 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 66: Axit(**S*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



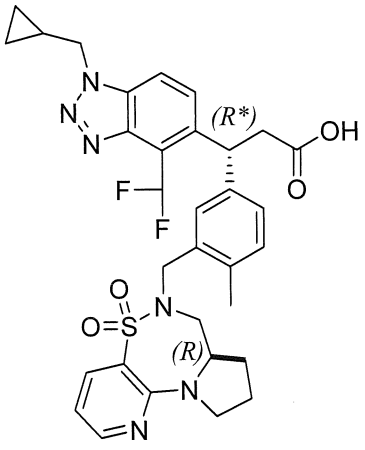
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 65) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (78 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; m/z tìm được, 637,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,03-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,37 (m, 4H), 4,10 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,77 - 1,52 (m, 2H), 1,42 - 1,20 (m, 2H), 0,68 - 0,62 (m, 2H), 0,53 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 67: Axit3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,3'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



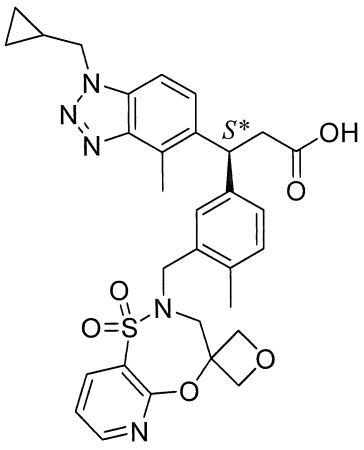
Hợp chất tiêu đề (190 mg, sản lượng 90 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho (**S*)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2; m/z tìm được, 604,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,55 (m, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 4,22 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,76 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 1H), 0,67 - 0,60 (m, 2H), 0,50 - 0,46 (m, 2H).

Ví dụ 68: Axit(**R*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 65) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (72 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_2N_6O_4S$, 636,2; m/z tìm được, 637,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 3H), 6,79 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,68 - 4,35 (m, 4H), 4,10 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,39 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,96 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,69 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 12,4, 6,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,19 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H), 0,47 (dt, *J* = 6,1, 4,9 Hz, 2H).

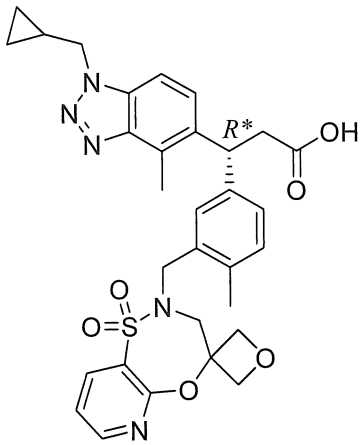
Ví dụ 69: Axit(*S)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Các đồng phân axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,3'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 67) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (63 mg) được đặt ký hiệu *S: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2; m/z tìm được, 604,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

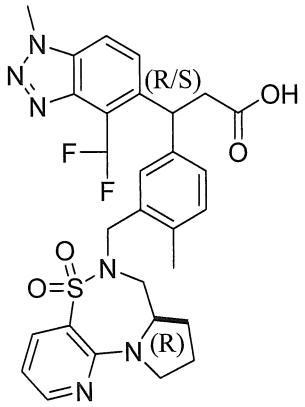
(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 3H), 4,71 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 70: Axit(**R*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



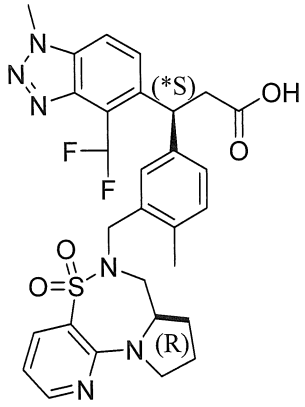
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 67) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (70 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}N_5O_6S$, 603,2; m/z tìm được, 604,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 3H), 4,71 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 71: Axit3-(4-(Điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



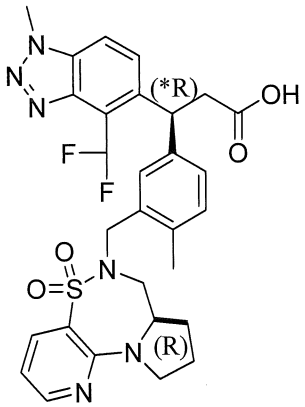
Hợp chất tiêu đề (202 mg, sản lượng 98 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-điflometyl)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Chất trung gian 60) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và (*R*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39), trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,72 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 3H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 4,66 - 4,37 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,74 - 3,50 (m, 3H), 3,39 - 2,97 (m, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,73 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 72: Axit(**S*)-3-(4-(Điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



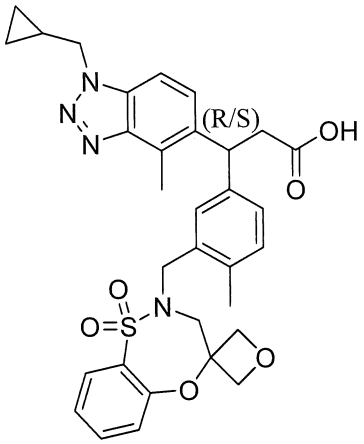
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 71) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (88 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,24 (m, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 8,00 - 7,69 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 5,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,05 (s, 3H), 3,75 - 3,50 (m, 2H), 3,25 - 2,75 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,52 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 1H), 0,93 (s, 2H).

Ví dụ 73: Axit(**R*) 3-(4-(Điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-(điflometyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđi[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 71) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (82 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 8,00 - 7,69 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 5,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,05 (s, 3H), 3,75 - 3,50 (m, 2H), 3,25 - 2,75 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,52 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 1H), 0,93 (s, 2H).

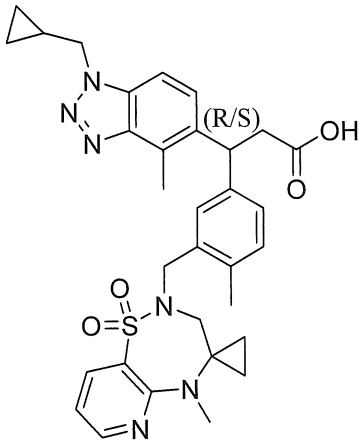
Ví dụ 74: Axit3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (360 mg, sản lượng 93 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1'-đioxit (Chất trung gian 7) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; m/z tìm được, 603,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,20 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J =

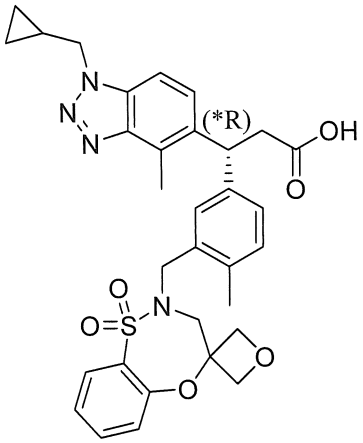
7,8, 1,9 Hz, 1H), 5,00 - 4,82 (m, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,10 - 3,70 (m, 3H), 3,14 - 2,96 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 0,70 - 0,59 (m, 2H), 0,53 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 75: Axit3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



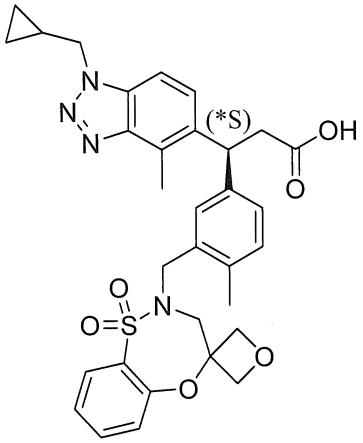
Hợp chất tiêu đề (351 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó 5'-metyl-2',3'-đihyđro-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 61) được sử dụng thay cho (**S*)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 600,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 - 8,22 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,87 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,24 - 3,01 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,43 - 1,13 (m, 2H), 0,96 - 0,80 (m, 4H), 0,67 - 0,57 (m, 2H), 0,50 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 76: Axit(**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



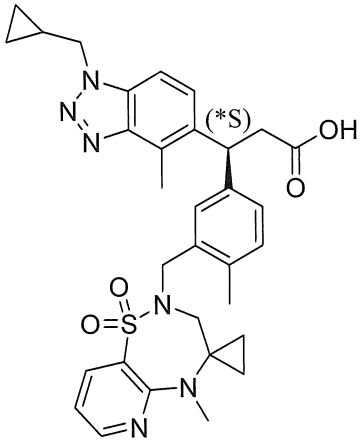
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 74) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (145 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; m/z tìm được, 603,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 3H), 4,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,66 (m, 2H), 3,27 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,44 - 1,20 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,51 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 77: Axit(**S*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



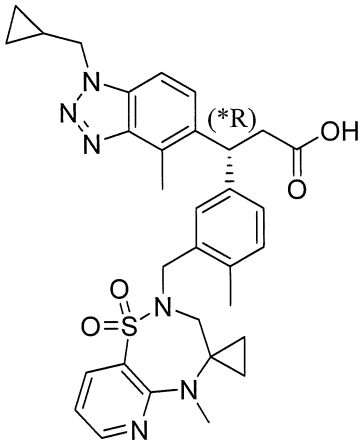
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2,(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 74) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (137 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}N_4O_6S$, 602,2; m/z tìm được, 603,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 3H), 4,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,27 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,44 - 1,20 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,51 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 78: Axit(**S*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



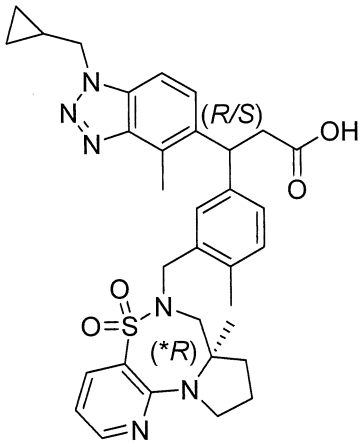
Hỗn hợp chứa axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 75) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (116 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 600,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 4,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,23 - 3,02 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,44 - 1,20 (m, 1H), 0,95 - 0,79 (m, 4H), 0,68 - 0,58 (m, 2H), 0,52 - 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 79: Axit(**R*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp chứa axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 75) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (134 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 600,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,87 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,27 - 3,00 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,42 - 1,22 (m, 1H), 0,91 - 0,81 (m, 4H), 0,67 - 0,59 (m, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).

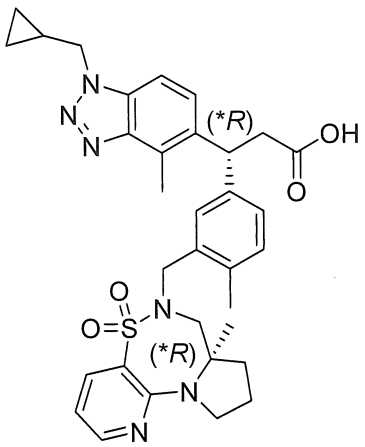
Ví dụ 80: Axit3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (260 mg, 88 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó (**R*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 40) thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dt, *J* = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 8,14

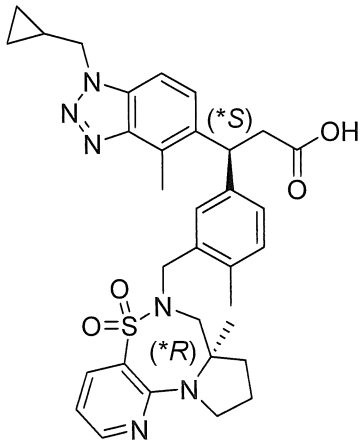
(ddd, *J* = 7,7, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,97 (td, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 14,9, 5,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 7,1, 4,1 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 14,9, 3,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,87 - 2,68 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,89 - 1,57 (m, 4H), 1,42 - 1,12 (m, 1H), 0,75 (s, 1,5H), 0,69 (s, 1,5H), 0,67 - 0,57 (m, 2H), 0,46 (dtd, J = 6,9, 4,8, 2,4 Hz, 2H).

Ví dụ 81: Axit(**R*)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



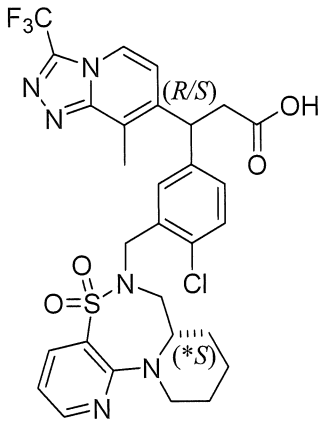
Hỗn hợp chứa axit 3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 80) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (104 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,64 - 3,27 (m, 2H), 3,20 - 3,03 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 0,76 (s, 3H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,54 - 0,40 (m, 2H).

Ví dụ 82: Axit(*S)-3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp chứa axit 3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 80) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (107 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,45 - 2,93 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,82 - 2,24 (m, 3H), 1,90 - 1,62 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 0,70 (s, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).

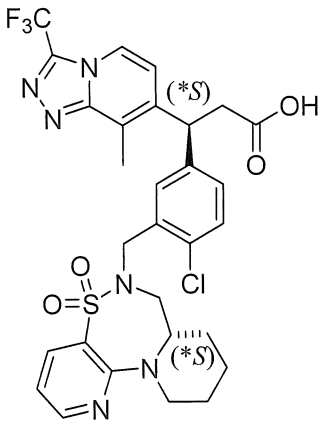
Ví dụ 83: Axit3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào lọ 20 mL trong môi trường N_2 etyl (*E*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat (200 mg, 0,67 mmol, Chất trung gian 25, bước A), (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (288 mg, 1,07 mmol), kali hyđroxit (41 mg, 0,73 mmol), đioxan (3,0 mL), nước (1,4 mL) và clo(1,5-xyclooctađien)rođi(I) đime (48 mg, 0,098 mmol). Lọ được đậy nắp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, Phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sựtách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 1:1 etyl axetat/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O_3$, 441,1; m/z tìm được, 442,1 $[M+H]^+$.

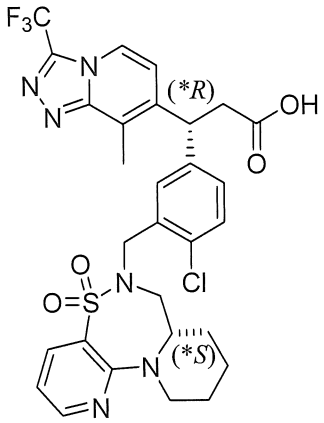
Bước B: Hợp chất tiêu đề (153 mg, 89 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và (**S*)-7,7*a*,8,9,10-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) thay cho (**S*)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; m/z tìm được, 649,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 3H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 2,94 (m, 5H), 1,81 - 1,70 (m, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 1H).

Ví dụ 84: Axit(*S)-3-(4-Cloro-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



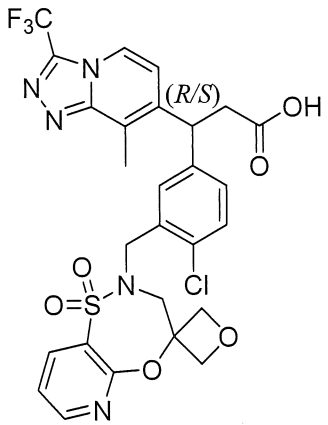
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 83) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (69 mg) được đặt ký hiệu *S: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_6O_4S$, 648,1; m/z tìm được, 649,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 3H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 2,75 (m, 5H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 1H).

Ví dụ 85: Axit(*R)-3-(4-Cloro-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



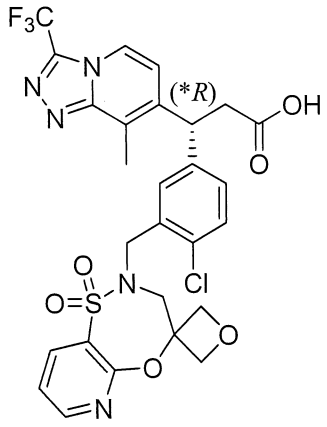
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 83) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (69 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_6O_4S$, 648,1; m/z tìm được, 649,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,28 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 3H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 2,75 (m, 5H), 1,81-1,69 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 1H).

Ví dụ 86: Axit3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (68 mg, 22 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 83, bước A) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 2'3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z tìm được, 638,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,41 - 4,36 (m, 2H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,35 - 2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

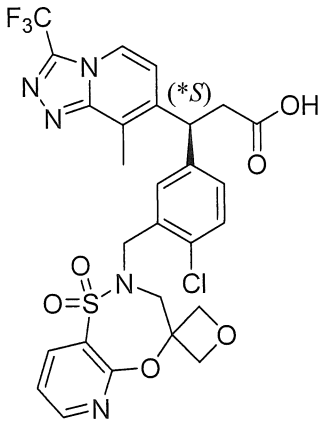
Ví dụ 87: Axit(**R*)-3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 86) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (27 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z tìm được, 638,0 $[M+H]^+$.

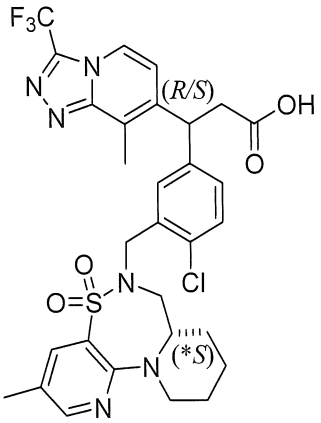
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,54 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,35 - 2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ví dụ 88: Axit(*S)-3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



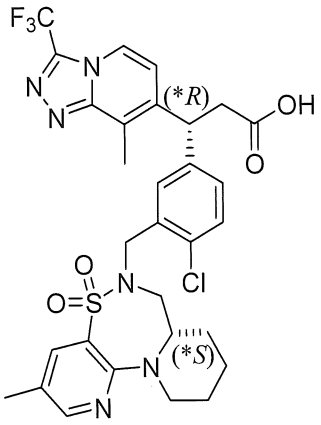
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 86) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (28 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z tìm được, 638,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,05 - 3,90 (m, 2H), 3,35 - 2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ví dụ 89: Axit3-(4-Cloro-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



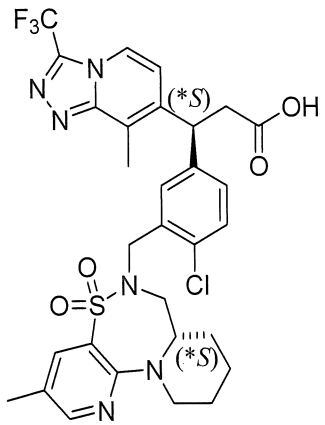
Hợp chất tiêu đề (51 mg, 31 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 83, bước A) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và (**S*)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 63) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z tìm được, 663,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,58 - 4,37 (m, 3H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,50 - 3,31 (m, 2H), 3,29 - 2,94 (m, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H) 1,63 - 1,45 (m, 3H).

Ví dụ 90: Axit(**R*)-3-(4-Cloro-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



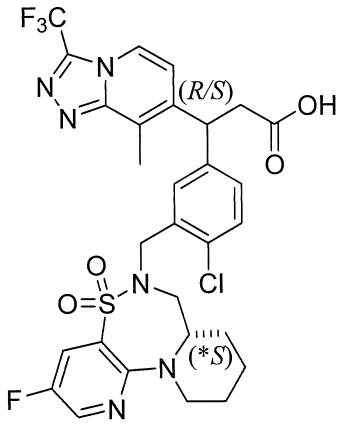
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 89) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (27 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z tìm được, 663,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 - 1,45 (m, 6H).

Ví dụ 91: Axit(**S*)-3-(4-Cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 89) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (24 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z tìm được, 663,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 3H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 - 1,45 (m, 6H).

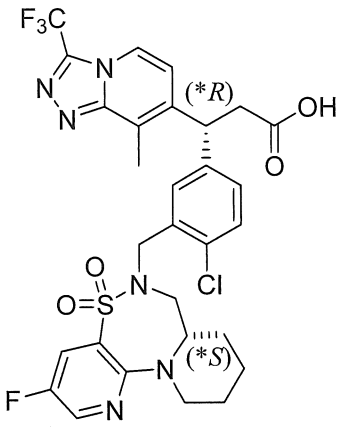
Ví dụ 92: Axit3-(4-Cloro-3-(((*S)-3-flo-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (125 mg, 65 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 83, bước A) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và (**S*)-3-floro-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 64) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-

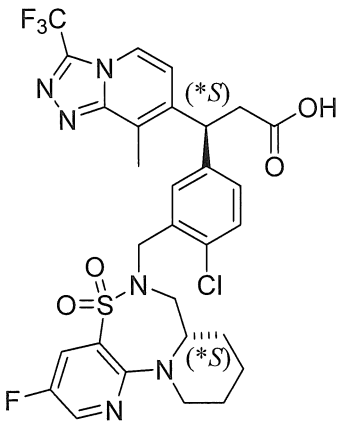
d[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; m/z tìm được, 667,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 5,02 - 4,88 (m, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 3H), 4,25 - 4,40 (m, 1H), 3,52 - 2,97 (m, 5H), 2,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,68 - 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 93: Axit(*R)-3-(4-Cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



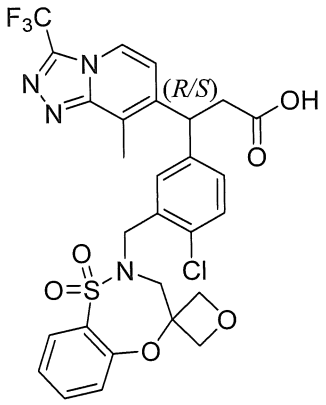
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 92) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % *i*-PrOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (70 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}F_4N_6O_4S$, 666,1; m/z tìm được, 667,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,04 - 4,88 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 3H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,30 - 3,00 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 94: Axit(*S)-3-(4-Cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



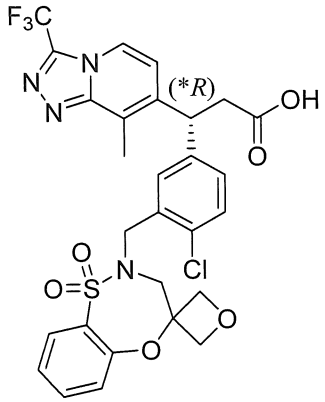
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 92) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % *i*-PrOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (55 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}F_4N_6O_4S$, 666,1; m/z tìm được, 667,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 3H), 4,19 (dt, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 3,25 (ddd, *J* = 13,7, 9,5, 4,7 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,74 (dd, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 95: Axit3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



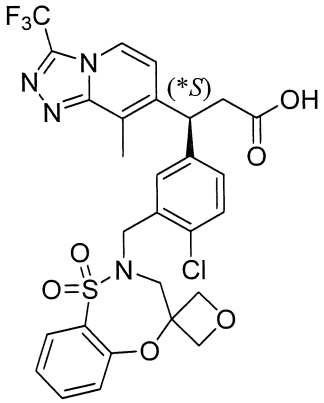
Hợp chất tiêu đề (120 mg, 84 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 83, bước A) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z tìm được, 637,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,18 - 2,96 (m, 2H), 2,78 (s, 3H).

Ví dụ 96: Axit(**R*)-3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



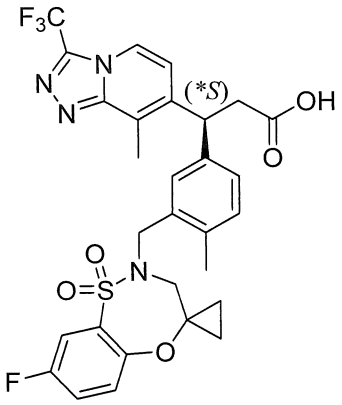
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 95) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (44 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z tìm được, 637,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,34 (m, 4H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,16 - 2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

Ví dụ 97: Axit(**S*)-3-(4-Cloro-3-((1',1'-đioxoiđospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 95) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ hai (40 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z tìm được, 637,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,34 (m, 4H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,16 - 2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

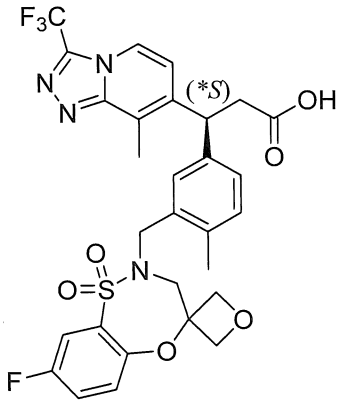
Ví dụ 98: Axit(*S)-3-(3-((8-Floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (531 mg, 89 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 8-floro-2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,1'-xyclopropan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 65) được sử dụng thay cho (*S)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{26}F_4N_4O_5S$, 618,2; m/z tìm được, 619,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

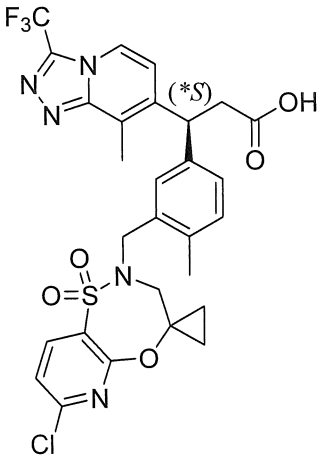
8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,4, 3,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,03 (m, 4H), 6,94 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,22 - 2,97 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,05 - 0,98 (m, 2H), 0,51 - 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 99: Axit(*S)-3-(3-((8-Floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3H)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



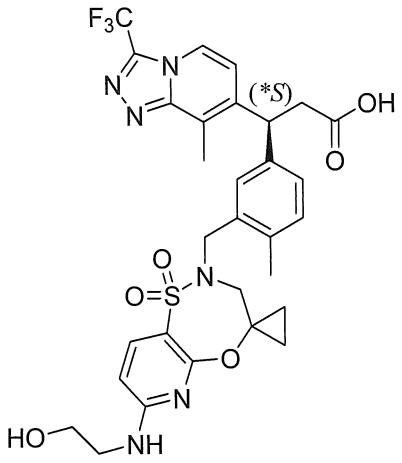
Hợp chất tiêu đề (123 mg, 43 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 8-floro-2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 66) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrollo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{26}F_4N_4O_6S$, 634,2; m/z tìm được, 635,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,3, 3,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,85 (dd, J = 10,4, 5,9 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 3H), 3,92 - 3,68 (m, 2H), 3,11 - 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ví dụ 100: Axit(*S)-3-(3-((7'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



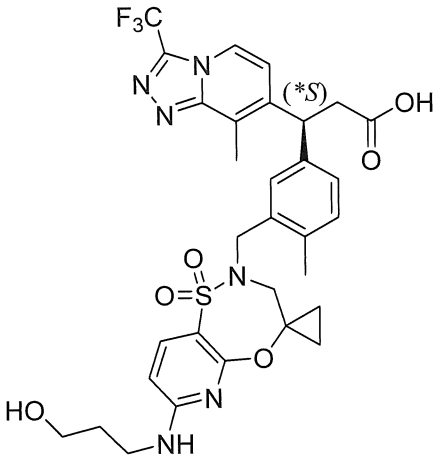
Hợp chất tiêu đề (212 mg, 76 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó metyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 7'-cloro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđio[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 67) được sử dụng thay cho (*S)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; m/z tìm được, 636,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* = 16,1, 7,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,26-1,19 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 2H).

Ví dụ 101: Axit(*S)-3-(3-((7'-((2-Hyđroxyetyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic.



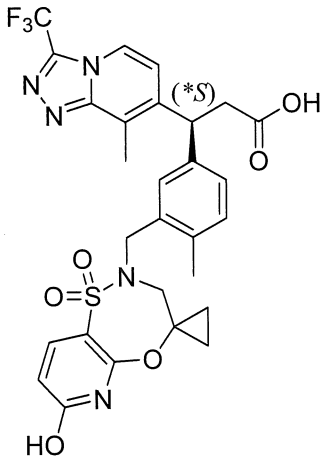
Lọ được nạp bằng axit (*S)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (50 mg, 0,079 mmol, Ví dụ 100), 2-aminoetan-1-ol (29 mg, 0,47 mmol) và DMSO (0,5 mL). Lọ này được gia nhiệt đến 130 °C trong 1,5 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm nguội, pha loãng với 1,0 mL metanol và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-70 % MeCN-nước với 20 mM NH_4OH) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bột trắng (23 mg, 44 %) sau khi đông khô. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_6S$, 660,2; m/z tìm được, 661,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 3H), 6,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 5H), 2,98 (dd, J = 7,8, 3,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 0,85 (s, 2H), 0,44 (s, 2H).

Ví dụ 102: Axit(*S)-3-(3-((7'-((2-Hyđroxypropyl)amin-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic.



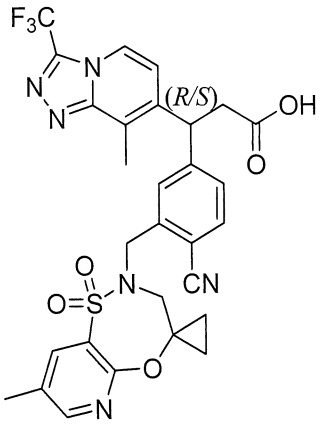
Hợp chất tiêu đề (11 mg, 21 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như được mô tả trong Ví dụ 101, trong đó 3-aminopropan-1-ol được dùng thay cho 2-aminoetan-1-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H) 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50-3,46 (m, 4H), 3,09 (dd, *J* = 15,9, 6,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 2H), 0,53 (s, 2H).

Ví dụ 103: Axit(**S*)-3-(3-((7'-Hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Lọ được nạp bằng axit (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (50 mg, 0,079 mmol, Ví dụ 100), etan-1,2-điol (29 mg, 0,47 mmol), xesi cacbonat (38 mg, 0,12 mmol) và DMSO (0,5 ml). Lọ này được gia nhiệt đến 130 °C trong 1,5 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm lạnh, pha loãng với 1,0 mL metanol và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (dung dịch rửa giải: MeCN/nước với 20 mM NH_4OH, 5:95 đến 70:30, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (8,5 mg, 18 %) sau khi đông khô. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,1; m/z tìm được, 618,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 15,9, 8,3 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,68 - 0,61 (m, 2H).

Ví dụ 104: Axit3-(4-Xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



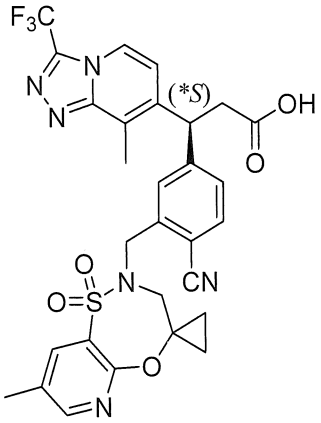
Bước A: etyl 3-(4-cloro-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (150 mg, 18 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-cloro-3-(hyđroxymetyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 83, bước A) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-

metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}ClF_3N_5O_5S$, 663,1; m/z tìm được, 664,0 $[M+H]^+$.

Bước B: etyl 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo-4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào bình chịu áp suất có mũ đinh ốc 9 mL trong môi trường N_2 etyl 3-(4-cloro-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (150 mg, 0,23 mmol), kẽm xyanua (53 mg, 0,45 mmol), X-Phos (22 mg, 0,046 mmol), bột kẽm (6 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0,023 mmol) và DMA (2,0 mL). N_2 được sủi bọt qua hỗn hợp này trong 20 phút, sau đó được gia nhiệt đến 110 °C trong 72 giờ. Phản ứng này được làm nguội, đổ vào dung dịch bicacbonat bão hòa và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 to 30:10, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; m/z tìm được, 665,0 $[M+H]^+$.

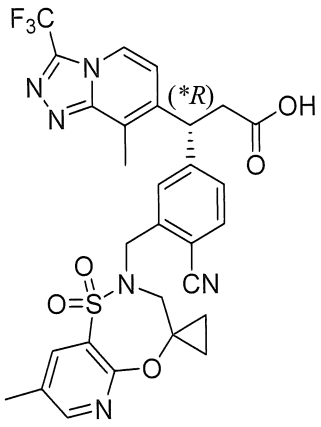
Bước C: Axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (43 mg, 90 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 11, trong đó etyl 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo-4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl)-1*H*- benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7*a*-metyl-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat trong Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105: Axit(*S)-3-(4-Xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



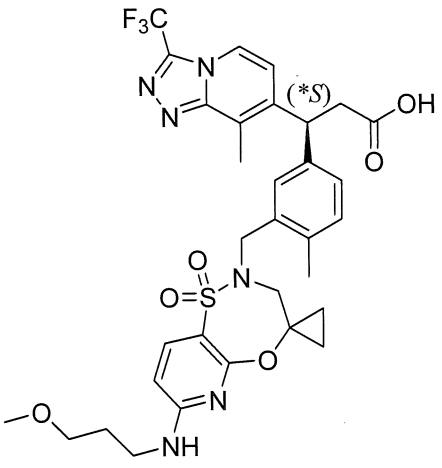
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 104) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (17,5 mg) được đặt ký hiệu *S: MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 2,97 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

Ví dụ 106: Axit(*R)-3-(4-Xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 104) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (10,4 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 2,97 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

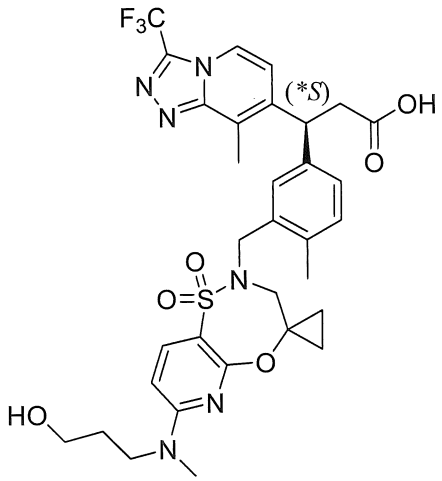
Ví dụ 107: Axit(**S*)-3-(3-((7'-((3-Metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: etyl (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Lọ được nạp bằng etyl (*S)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (50 mg, 0,075 mmol, Ví dụ 100), 3-metoxypropan-1-amin (40 mg, 0,45 mmol) và DMSO (0,5 mL). Lọ được đậy nắp và sau đó được gia nhiệt đến 110 °C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm nguội, đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:100 đến 70:30, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (54 mg, 100 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_3N_6O_6S$, 716,3; m/z tìm được, 717,2 $[M+H]^+$.

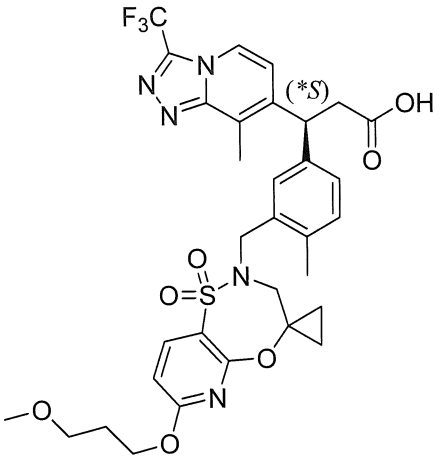
Bước B: Axit (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào lọ 20 mL etyl (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (54 mg, 0,075 mmol), THF (1,0 mL), 1 M NaOH (1,0 mL) và etanol (0,1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, sau đó điều chỉnh độ pH trong khoảng 3-5. Sau đó, phản ứng được đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (49 mg, 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 3,34 (s, 4H), 3,16 (dd, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,9, 8,6 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 1,10 - 1,05 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 1H), 0,42 - 0,37 (m, 1H).

Ví dụ 108: Axit(*S)-3-(-3-((7'-((3-Hyđroxypropyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (44 mg, 86 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó 3-(metylamino)propan-1-ol được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 4H), 3,16 (dd, J = 16,0, 7,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,30 -1,24 (m, 2H), 1,16 - 1,10 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 2H).

Ví dụ 109: Axit(*S)-3-(-3-((7'-((3-Metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

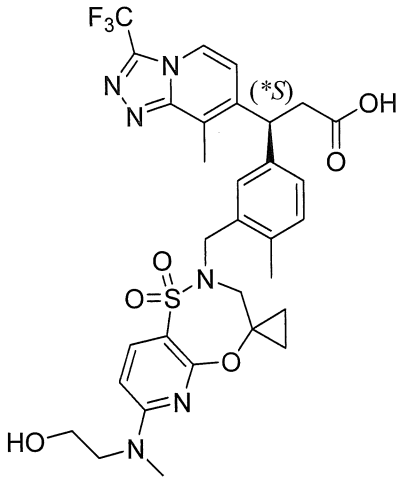


Bước A: etyl (*S)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào lọ chịu áp suất mũ đinh ốc 9 mL trong môi trường khí nitơ (*S)-3-(-3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (100 mg, 0,15 mmol, Ví dụ 100), propan-1,3-điol (27 mg, 0,3 mmol), xesi cacbonat (103 mg, 0,32 mmol), RockPhos Pd G3 (6,3 mg, 0,007 mmol) và toluen (1,0 mL). Khí nitơ được sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt đến 90 °C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội và được phân chia giữa etyl axetat/nước, và lớp nước này được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:100 đến 70:30, rửa giải građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (30 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7S$, 717,2; m/z tìm được, 718,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào lọ thuốc lỏng nhấp nháy 20 mL etyl (*S)-3-(-3-((7'-((3-metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (30 mg, 0,042 mmol), THF (0,6 mL), 1 M NaOH (0,6 mL) và etanol (0,06 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó điều chỉnh độ pH trong khoảng 3-5. Sau đó, phản ứng được đổ

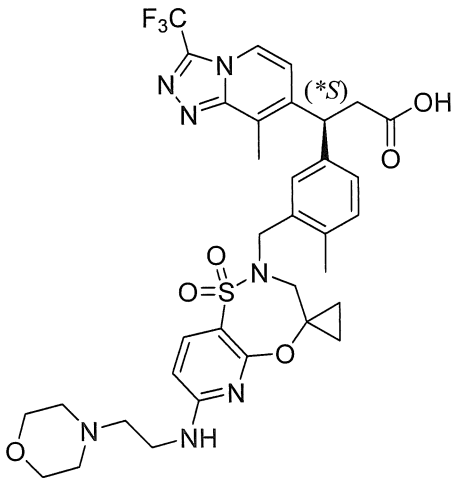
vào nước và tách chiết bằng etyl axetat (4X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (38 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_7S$, 689,2; m/z tìm được, 690,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,45 - 1,10 (m, 2H), 0,97 - 0,75 (m, 2H), 0,57 (br s, 2H).

Ví dụ 110: Axit(**S*)-3-(-3-((7'-((3-Hyđroxyetyl)(metyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



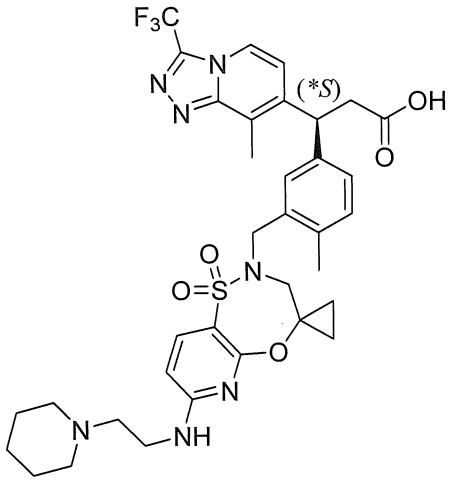
Hợp chất tiêu đề (36 mg, 97 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó 2-(metylamino)etyan-1-ol được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 4H), 3,00 (dd, *J* = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 111: Axit(*S)-3-(4-Metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



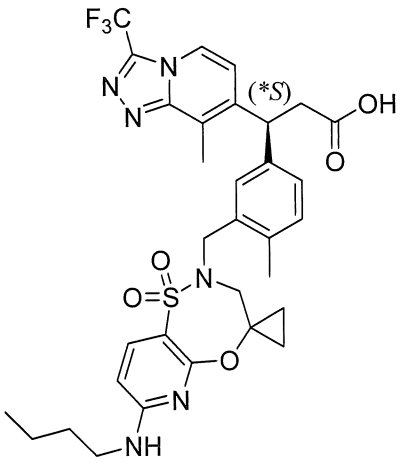
Hợp chất tiêu đề (69 mg, 93 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó 2-morpholinoetan-1-amin được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{38}F_3N_7O_6S$, 729,2; m/z tìm được, 730,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 6,00 - 5,90 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 3,52 - 3,37 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 15,9, 8,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 15,9, 7,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,60 (m, 9H), 2,28 (s, 3H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 0,49 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 112: Axit(*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amin)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



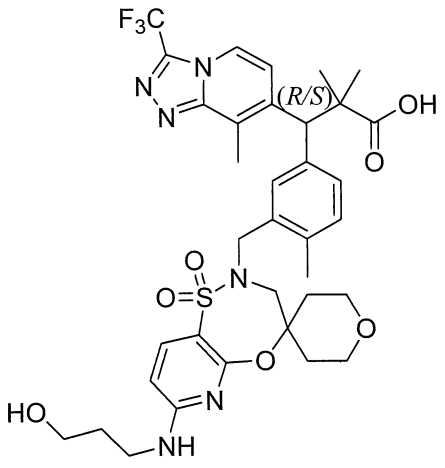
Hợp chất tiêu đề (65 mg, 84 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó 2-(piperiđin-1-yl)etan-1-amin được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{40}F_3N_7O_5S$, 727,2; m/z tìm được, 728,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 4H)), 3,14 (dd, J = 15,8, 7,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 4H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 4H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).

Ví dụ 113: Axit(*S)-3-(3-((7'-(Butylamin)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (35 mg, 91 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó butan-1-amin được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_5S$, 672,2; m/z tìm được, 673,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 3H), 2,97 (dd, *J* = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 4H), 0,48 - 0,28 (m, 2H).

Ví dụ 114: Axit3-(3-((7'-((3-Hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

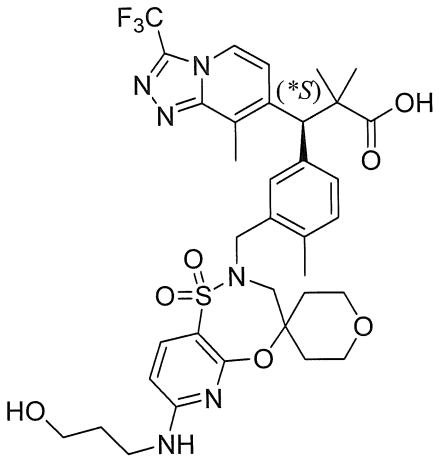


Bước A: Metyl-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (133 mg, 100 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 107, trong đó 3-aminopropan-1-ol được sử dụng thay cho 3-metoxypropan-1-amin và metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-

metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazoo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69) thay cho etyl (*S)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 100) trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,3 $[M+H]^+$.

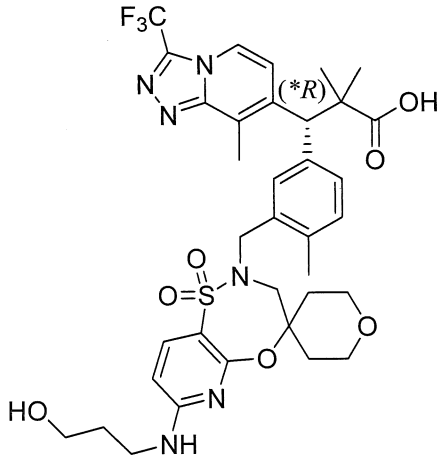
Bước B: Axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào lọ thuốc lỏng nhấp nháy 20 mL Metyl-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (133 mg, 0,18 mmol), LiOH (2,0 M dung dịch trong nước, 0,6 mL, 1,2 mmol), MeOH (1,2 mL) và nước (0,6 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 75 C trong 6 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh độ pH đến ~ 4 bằng HCl 2 M. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng thêm với nước và được tách chiết bằng etyl axetat (4X). Các chiết xuất này thu được một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (100 mg, 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z tìm được, 747,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,71 - 3,24 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79 - 1,41 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 1,32 - 1,25 (m, 4H), 1,22-1,17 (m, 1H).

Ví dụ 115: Axit(*S)-3-(3-((7'-((3-Hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



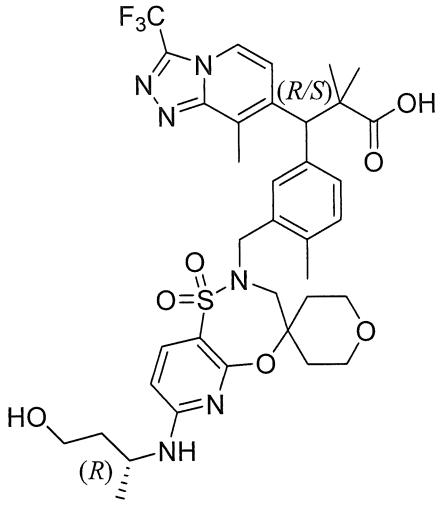
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 114) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak IC 5 µM, 250x21,2 mm, 65 % CO_2, 35 % MeOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (14 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z tìm được, 747,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116: Axit(**R*)-3-(3-((7'-((3-Hyđroxypropyl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



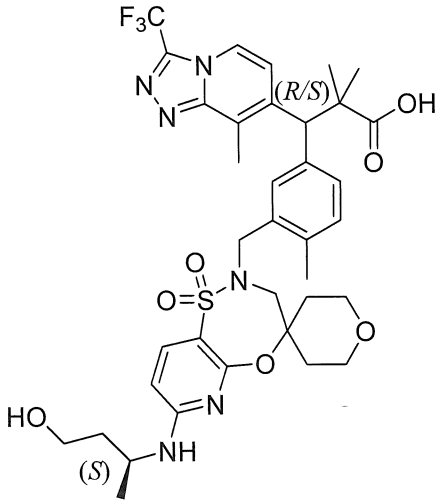
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 115) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak IC 5 µM, 250x21,2 mm, 65 % CO_2, 35 % MeOH). Đồng phân rửa giải thứ hai (19 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z tìm được, 747,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117: Axit3-(3-((7'-(((*R*)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amin)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



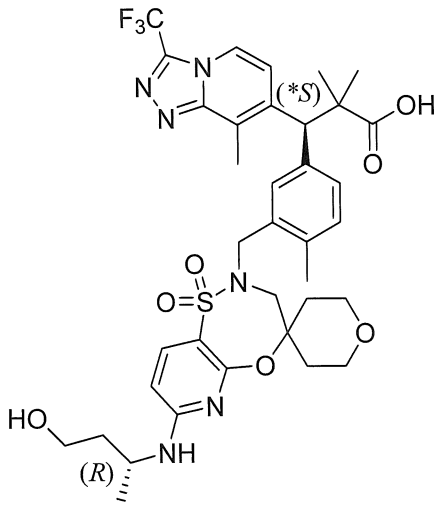
Hợp chất tiêu đề (110 mg, 86 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (*R*)-3-aminobutan-1-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol và trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1,5H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H), 7,08 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 0,5H), 7,05 - 6,95 (m, 1,5H), 6,15 (dd, J = 11,4, 8,5 Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,82 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 4,07 (br s, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,69 - 3,38 (m, 5H), 3,12 (s, 1H), 2,74 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,19 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,74 - 1,38 (m, 4H), 1,37 - 1,33 (m, 3H), 1,30 - 1,10 (m, 8H).

Ví dụ 118: Axit 3-(3-((7'-(((*S*)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



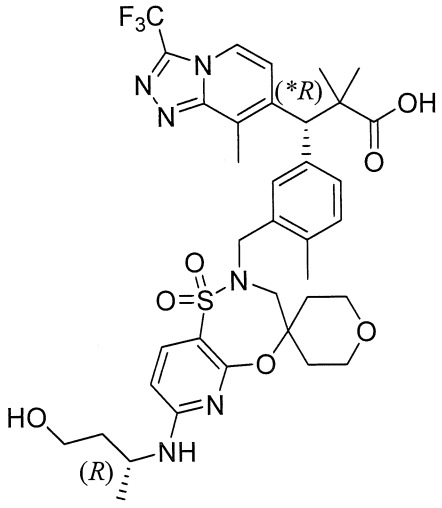
Hợp chất tiêu đề (110 mg, 86 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (*S*)-3-aminobutan-1-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1,5H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 7,08 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 0,5H), 7,06 - 6,98 (m, 1,5H), 6,15 (dd, J = 10,9, 8,6 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,82 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,39 (m, 5H), 3,16 (br s, 1H), 2,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,19 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,73 - 1,41 (m, 4H), 1,36 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,30 - 1,13 (m, 8H).

Ví dụ 119: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



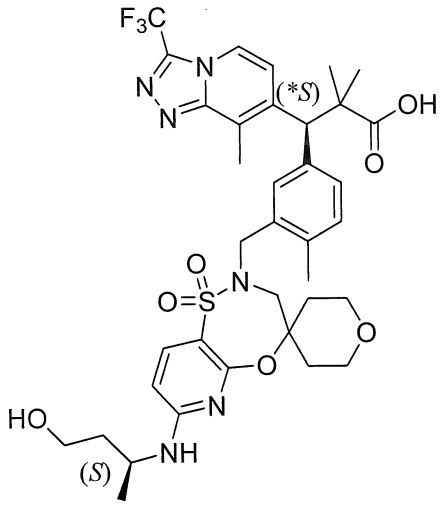
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 117) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (31 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120: Axit (**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



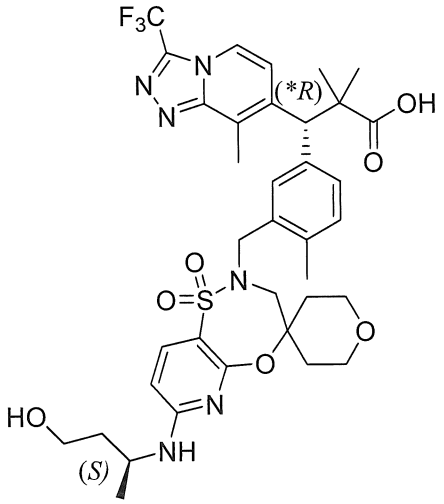
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 117) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH). Đồng phân rửa giải thứ hai (31 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



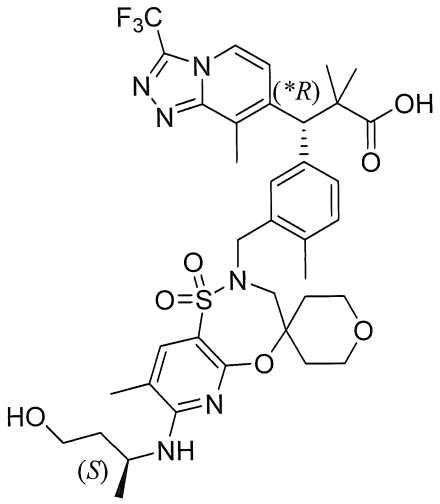
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 118) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (36 mg) được đặt ký hiệu **S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 122: Axit (*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



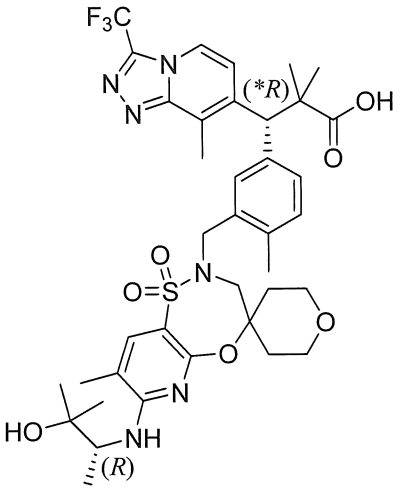
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((7'-(((S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 118) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 25*2 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH). Đồng phân rửa giải thứ hai (31 mg) được đặt ký hiệu *R: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 123: Axit(*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-Hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



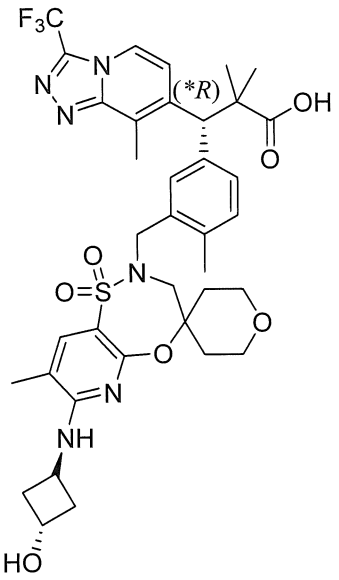
Hợp chất tiêu đề (76 mg, 87 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 114, trong đó (*S*)-3-aminobutan-1-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol và metyl (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 36) trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_3N_6O_7S$, 774,3; m/z tìm được, 775,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 3H), 3,95 - 3,68 (m, 3H), 3,66 - 3,44 (m, 4H), 3,07 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 3H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 6H) 1,20 - 1,13 (m, 2H).

Ví dụ 124: Axit(**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-3-Hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



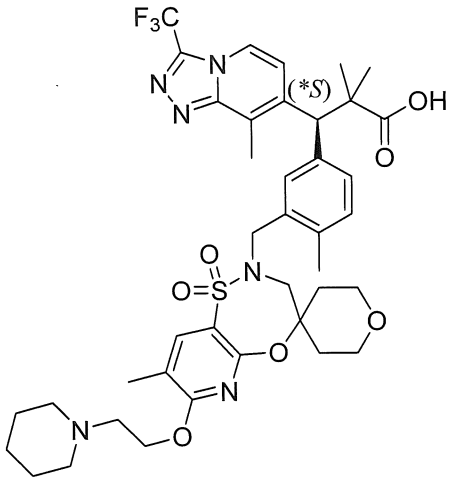
Hợp chất tiêu đề (113 mg, 69 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (*R*)-3-amino-2-metylbutan-2-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 36). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}F_3N_6O_7S$, 788,3; m/z tìm được, 789,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,31 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 3,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,42 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,30 - 1,13 (m, 9H), 1,10 - 0,97 (m, 9H).

Ví dụ 125: Axit(**R*)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-Hyđroxycyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (61 mg, 50 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (1*s*,3*s*)-3-aminoxyclobutan-1-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 36). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z tìm được, 773,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,51 - 4,17 (m, 5H), 3,81 - 3,72 (m, 3H), 3,60 - 3,10 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 1,46 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,30 - 1,16 (m, 8H).

Ví dụ 126: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

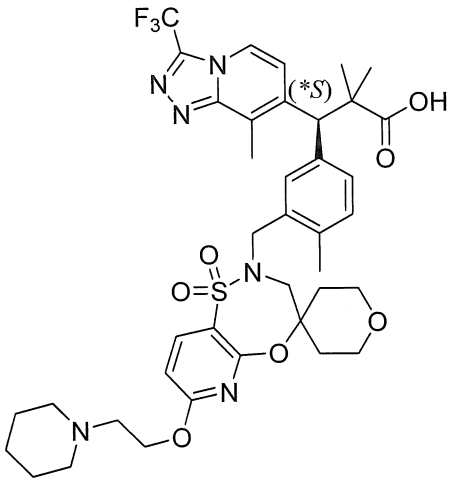


Bước A: Benzyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)ethyoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat. Hợp chất tiêu đề (130 mg, 59 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 17) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, bước A) và8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit được sử dụng thay cho (*S)-7*a*-metyl-6,7,7*a*,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrollo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) ở bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{47}H_{55}F_3N_6O_7S$, 904,4; m/z tìm được, 905,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Benzyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etyoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat (85 mg, 0,09 mmol) được hòa tan trong metanol (3,0 mL) và tuần tự chảy qua hệ thống dòng hyđro hóa được trang bị 20 % $Pd(OH)_2$ trên vỏ ống cacbon với tốc độ dòng chảy 1,0 mL/phút và nhiệt độ 50 °C trong 20 phút. Dung môi rửa giải từ hệ thống dòng hydro hóa được thu thập trong lọ thuốc lỏng

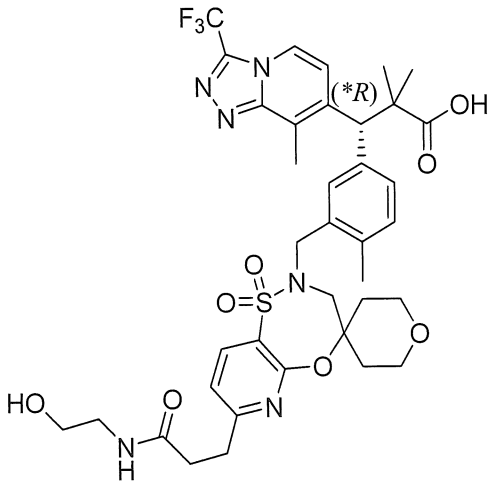
nhấp nháy 20 mL và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm khô trong lò chân không ở 60 °C trong 24 giờ để tạo thành hợp chất tiêu đề (30 mg, 39 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; m/z tìm được, 815,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 3H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 7H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 6H), 1,42 - 1,22 (m, 11H).

Ví dụ 127: Axit2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (130 mg, 83 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z tìm được, 801,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98-7,93 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 4H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,23 (m, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,62 - 1,41 (m, 6H), 1,40 - 1,20 (m, 9H).

Ví dụ 128: Axit(*R)-3-(3-((7'-(3-((2-Hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



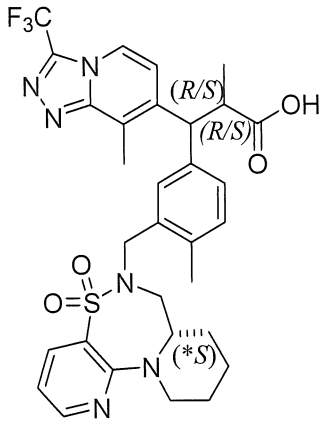
Bước A: Axit (*R)-3-(2'-(5-(3-metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic. metyl (*R)-3-(3-((7'-(3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat (100 mg, 0,12 mmol, Chất trung gian 74) được thêm vào lọ thuốc lỏng nhấp nháy 20 mL và được hòa tan trong 1:1 dung dịch chứa DCM/TFA (1,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau đó loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được hòa tan trong DCM/MeCN 1:1 và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Quá trình này được lặp lại hai lần, và phần cặn cuối cùng được làm khô qua đêm ở 60 °C trong lò chân không, tạo thành hợp chất tiêu đề (118 mg, sản lượng 116 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$, 760,2; m/z tìm được, 761,2 $[M+H]^+$.

Bước B: metyl (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào bình đáy tròn 15 mL trong môi trường N_2 axit (*R)-3-

(2'-(5-(3-metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic (118 mg, 0,16 mmol), DMF (2,0 mL), TEA (0,07 mL) và HATU (88 mg, 0,23 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. tiếp theo là thêm vào etanolamin (28 mg, 0,46 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó được đổ vào bicacbonat bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: MeOH/DCM, 0:100-10:90, građien) tạo thành hợp chất tiêu đề (60 mg, 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802,3; m/z tìm được, 803,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào lọ thuốc lỏng nhấp nháy 20 mL metyl (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (60 mg, 0,07 mmol), metanol (1,0 mL), THF (1,0 mL), LiOH chứa nước (0,34 mL, 2 M) và nước (0,34 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 40 C trong 24 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, độ pH được điều chỉnh đến ~ 4,0 bằng HCl 1N và tách chiết bằng etyl axetat (4X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 1:1 MeOH/DMSO và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (chất rửa giải, MeCN/nước với 20 mM NH_4OH, 5:95 đến 70:30, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (35 mg, 59 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_8S$, 788,3; m/z tìm được, 789,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,63 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 5H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 3,00 - 2,95 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,51 - 1,21 (m, 11H).

Ví dụ 129: Axit3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

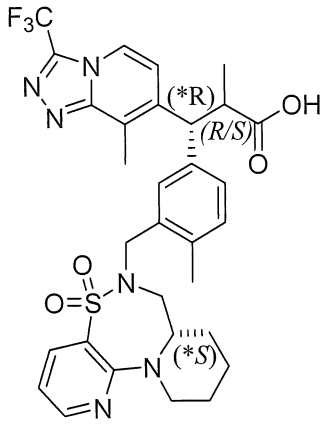


Bước A: Etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào bình đáy tròn 25 mL trong môi trường khí nitơ etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (475 mg, 0,72 mmol) và THF (9 mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến -78 °C, sau đó thêm từng giọt LDA (0,43 mL, 2,0 M dung dịch trong THF/heptan/etylbenzen). Sau khi khuấy trong 30 phút ở -78 °C, MeI (0,09 mL, 1,45 mmol) được thêm vào phản ứng nguyên chất. Phản ứng được khuấy thêm 1 giờ ở -78 °C, sau đó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước và được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: etyl axetat/hexan: 0:100 đến 1:1, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (85 mg, 17 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; m/z tìm được, 671,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Trong lọ thuốc lỏng nhấp nháy 20 mL, thêm vào etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

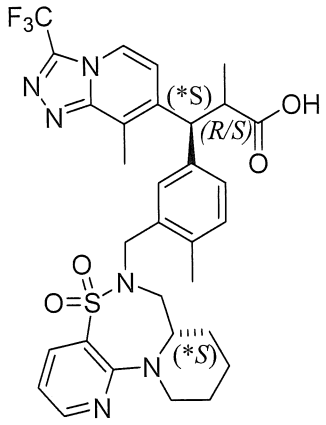
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (165 mg, 0,25 mmol), natri hyđroxit chứa nước (1 M, 2,2 mL) và THF (2,2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C và được khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến ~ 4 bằng HCl chứa nước 1 M, sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (4X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng SFC (Chiralcel OD-H 5 µM, 250 x 21,2 mm, 50 % CO_2/50 % *i*-PrOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề (127 mg, 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130: Axit (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



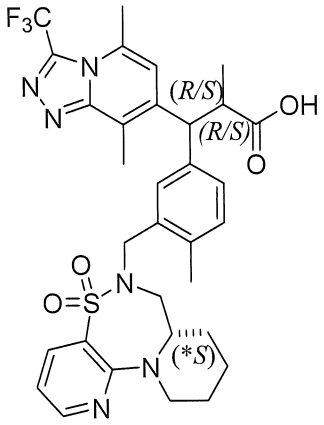
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 129) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralcel OD-H 5 µM 250 x 21,2 mm, dung môi rửa giải 80 % CO_2/20 % MeOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (67 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,37 (m, 3H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 3,36 - 3,15 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,82 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,22 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 - 0,71 (m, 2H).

Ví dụ 131: Axit (3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 129) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralcel OD-H 5 µM 250 x 21,2 mm, dung môi rửa giải 80 % CO_2/20 % MeOH). Đồng phân rửa giải thứ hai (43 mg) đã được đặt ký hiệu (*S: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,38 - 3,16 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,84 - 1,61 (m, 3H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,23 - 1,18 (m, 3H), 0,90 - 0,80 (m, 1H).

Ví dụ 132: Axit3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic.



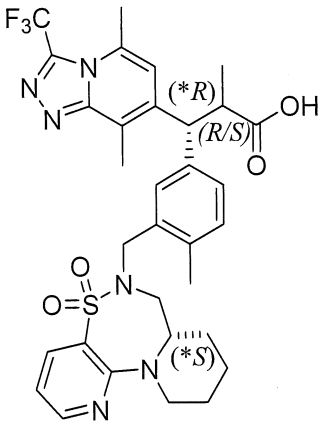
Bước A: etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm vào bình đáy tròn 25 mL trong môi trường khí nitơ etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (500 mg, 0,76 mmol) và THF (10 mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến -78 °C, sau đó thêm từng giọt LDA (0,46 mL, 2,0 M dung dịch trong THF/heptan/etylbenzen). Sau khi khuấy trong 30 phút ở -78 °C, MeI (0,19 mL, 3,05 mmol) được thêm vào phản ứng nguyên chất. Phản ứng được khuấy thêm 1 giờ ở -78 °C, sau đó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước và được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:100-1:1 etyl axetat/hexan, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; m/z tìm được, 671,3 $[M+H]^+$.

Bước B: etyl 3-(5,8-đimetyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoat. Thêm vào bình đáy tròn 25 mL trong môi trường khí nitơ etyl 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (150 mg, 0,22 mmol) và THF (3,0 mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến -78 °C, sau đó thêm từng giọt dung dịch LDA (0,13 mL, 0,26 mmol, 2,0 M dung dịch trong THF/heptan/etylbenzen). Phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ

trước khi được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa chứa nước, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng đã dập tắt được đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (chất rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:100-1:1 etyl axetat/hexan, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (110 mg, 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,3; m/z tìm được, 685,2 $[M+H]^+$.

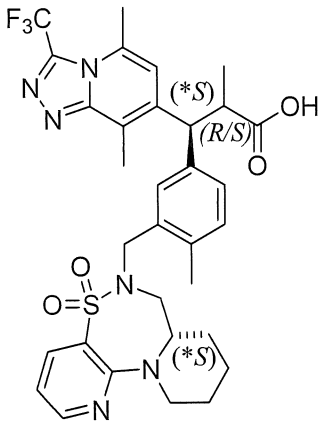
Bước C: Axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic. Trong lọ 20 mL, thêm vào etyl 3-(5,8-đimetyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoat (110 mg, 0,16 mmol), natri hyđroxit chứa nước (1 M, 1,5 mL) và THF (1,5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C và được khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến ~ 4 bằng HCl chứa nước 1 M, sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (4X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (73 mg, 69 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 657,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 133: Axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic (Ví dụ 132) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (AD-H 2 x 25 cm, dung môi rửa giải 75 % CO2/25 % *i*-PrOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (26 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 657,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 4,33 - 4,18 (m, 2H), 3,45 - 3,18 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,84 - 1,34 (m, 6H), 1,27 - 1,20 (m, 3H).

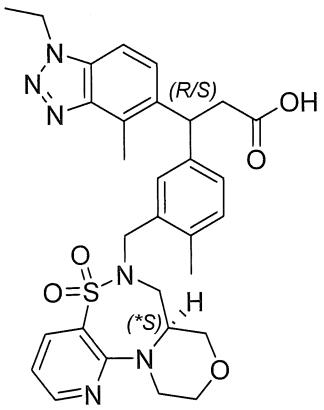
Ví dụ 134: Axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic (Ví dụ 132) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (AD-H 2 x 25 cm, dung môi rửa giải 75 % CO2/25 % *i*-PrOH). Đồng phân rửa giải thứ hai (30 mg) được đặt ký hiệu **R*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 657,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 3H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,40 - 3,16 (m,

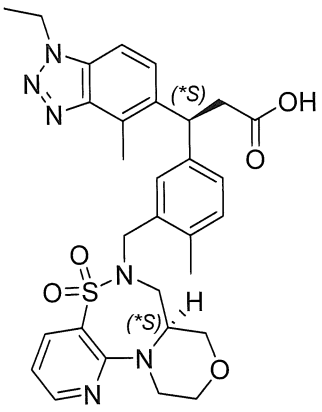
4H), 2,75 - 2,65 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,81 - 1,60 (m, 3H), 1,57 -1,46 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 3H).

Ví dụ 135: Axit(*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



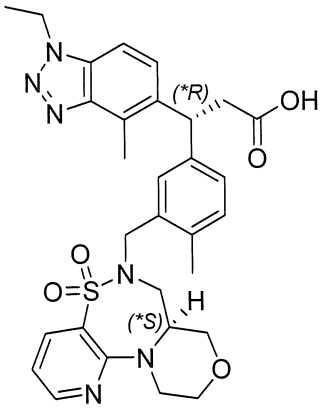
Thêm DMF (1,5 mL) vào hỗn hợp khuấy và làm lạnh bằng đá (**S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 13, 79 mg, 0,31 mmol) và natri hyđrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 42 mg, 1,05 mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau 30 phút, thêm vào etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (Chất trung gian 31, 123 mg, 0,308 mmol) và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Thêm vào dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (0,62 mL) và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA) để tạo ra hợp chất tiêu đề (110,5 mg, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136: Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



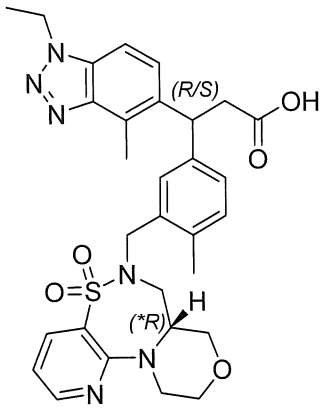
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 135) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 300 gram, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (41 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 5H), 4,28 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 13,6, 4,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58 - 1,52 (m, 3H).

Ví dụ 137: Axit(**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



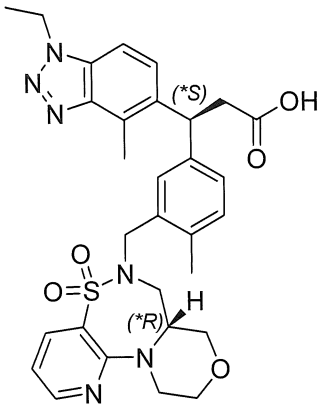
Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 136 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,66 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 4H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,64-1,58 (m, 3H).

Ví dụ 138: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



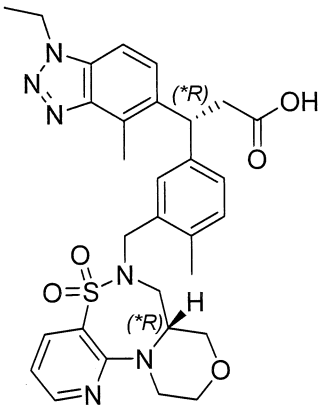
Hợp chất tiêu đề (111 mg, sản lượng 62 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 14) được sử dụng thay cho (*S) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



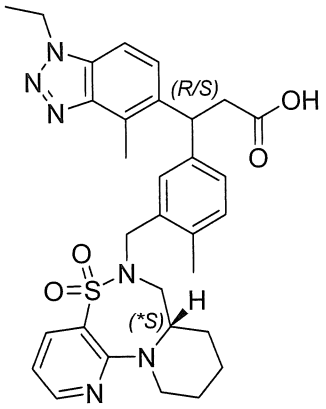
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 138) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 300 gram, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (37 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,57 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 4H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,55 - 1,50 (m, 3H).

Ví dụ 140: Axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl).



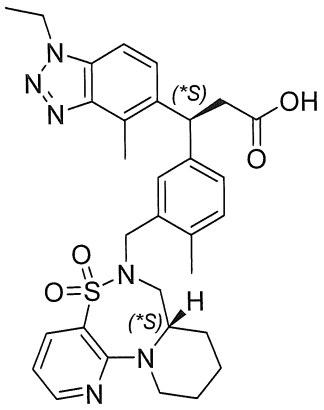
Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 139 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z tìm được, 591,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,77 - 4,57 (m, 5H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,20 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 4H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 3H).

Ví dụ 141: Axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



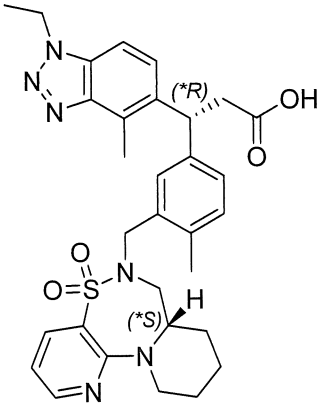
Hợp chất tiêu đề (120,6 mg, 67 % sản lượng) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 142: Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



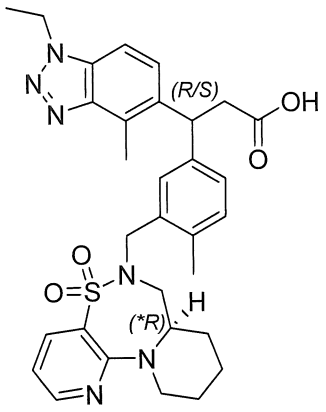
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 141) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 300 gram, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (39 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,66 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 3H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,54 - 1,25 (m, 5H).

Ví dụ 143: Axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



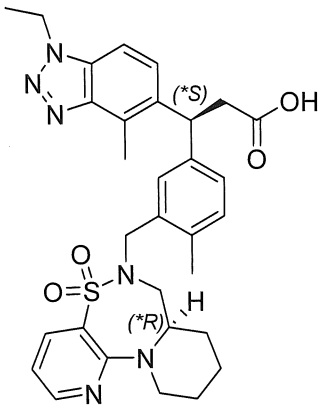
Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 142 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,66 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 3H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,54 - 1,25 (m, 5H).

Ví dụ 144: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



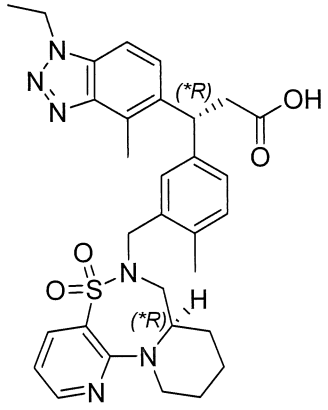
Hợp chất tiêu đề (99,8 mg, sản lượng 56 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135 trong đó (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3) được sử dụng thay cho (*S) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



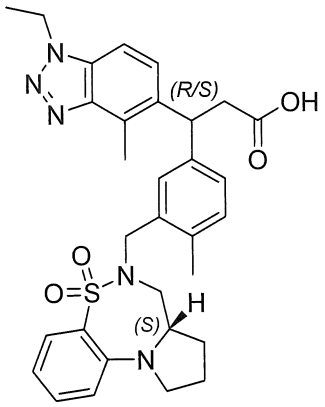
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 144) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 300 gram, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (26 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 4,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 5H), 1,44 - 1,14 (m, 4H).

Ví dụ 146: Axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



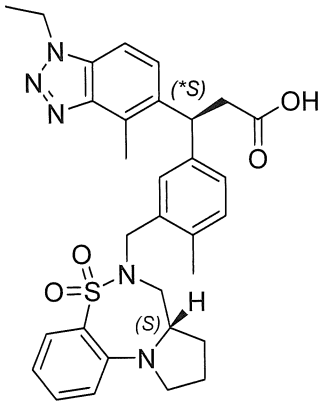
Đồng phân rửa giải thứ hai (25 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 145 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,66 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 4H), 1,54 - 1,24 (m, 5H).

Ví dụ 147: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



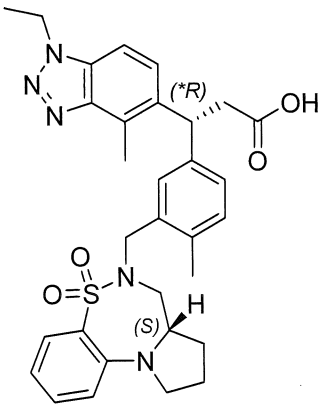
Hợp chất tiêu đề (34,4 mg, sản lượng 50 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (S)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 84) được sử dụng thay cho (*S) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 148: Axit (*S)-3-[3-[(5,5-Đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic.



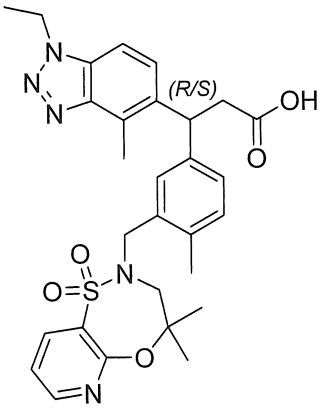
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 147) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (11 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 2H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 3H), 2,88 - 2,69 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 149: Axit (**R*)-3-[3-[(5,5-Đioxo-7a,8,9,10-tetrahyđro-7*H*-pyrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiađiazepin-6-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic.



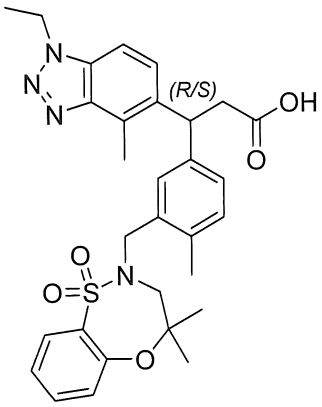
Đồng phân rửa giải thứ hai (13 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 148 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 150: Axit (*R/S*)-3-[3-[(4,4-đimetyl-1,1-dioxo-3*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl]-4-metyl-phenyl]-3-(1-etyl-4-metyl-benzotriazol-5-yl)propanoic.



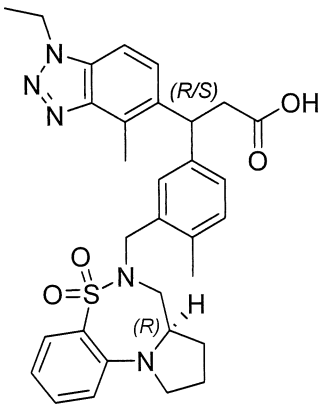
Hợp chất tiêu đề (11 mg, sản lượng 44 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 82) được sử dụng thay cho (*S*) - 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{33}N_5O_5S$, 563,2; m/z tìm được, 564,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,60 - 1,53 (m, 3H) 1,15 - 1,08 (m, 6H).

Ví dụ 151: Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (26,6 mg, sản lượng 47 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 81) được sử dụng thay cho (**S*) - 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; m/z tìm được, 563,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 4,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,37 - 3,24 (m, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,61 - 1,55 (m, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 6H).

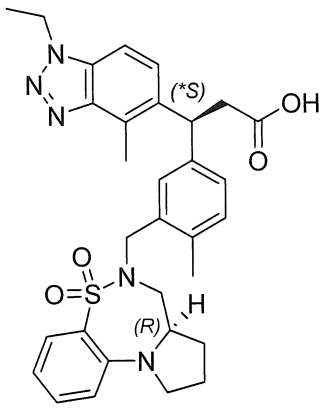
Ví dụ 152: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (34,1 mg, sản lượng 59 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-

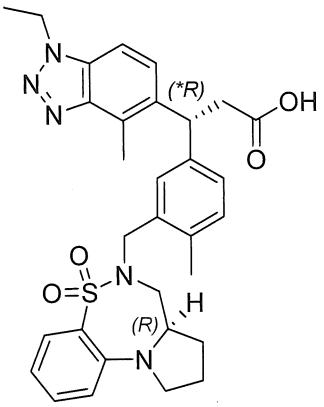
d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 83) được sử dụng thay cho (*S) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 4,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 3,11 - 2,91 (m, 5H), 2,81 - 2,75 (m, 3H), 2,23 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,93 - 1,63 (m, 3H), 1,61 - 1,53 (m, 3H), 1,35 (t, J = 10,1 Hz, 1H).

Ví dụ 153: Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



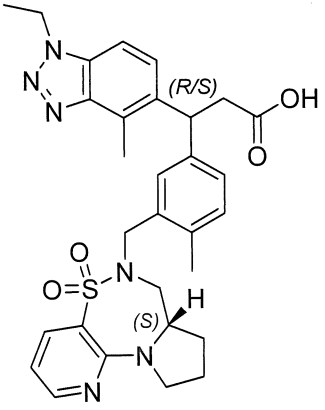
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 152) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (16 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 2H), 4,26 - 4,08 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90 - 1,27 (m, 6H), 1,25 - 1,17 (m, 3H).

Ví dụ 154: Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



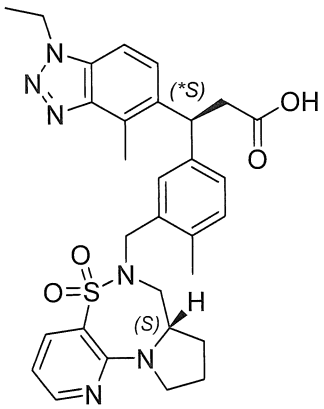
Đồng phân rửa giải thứ hai (14 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 153 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 3H), 1,89 - 1,29 (m, 6H), 1,18 (s, 3H).

Ví dụ 155: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



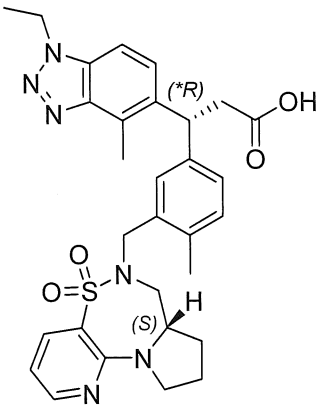
Hợp chất tiêu đề (15,5 mg, sản lượng 11 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 75) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156: Axit (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



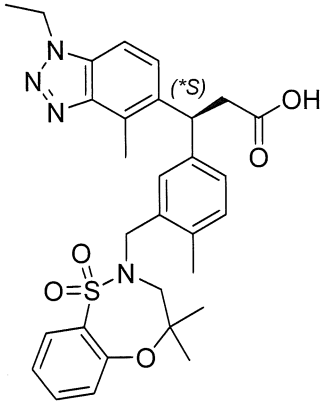
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 155) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 50 % CO_2, 50 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (9 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,18 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 3H), 4,32 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 1H).

Ví dụ 157: Axit (*R)-3-(3-(((S)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



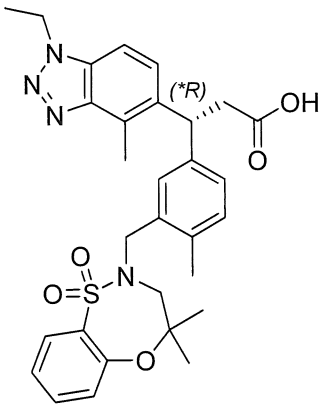
Đồng phân rửa giải thứ hai (9 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 156 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 3H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 4,92 - 4,79 (m, 1H), 4,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,06 - 2,82 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,43 (m, 4H), 1,37 - 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 158: Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



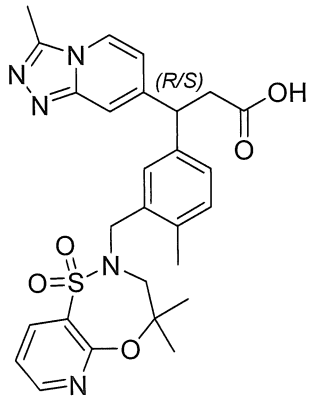
Hợp chất tiêu đề (8 mg, sản lượng 5 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 81) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, sau đó tách hỗn hợp các đồng phân bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak IC 5 µm, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; m/z tìm được, 563,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 3H), 4,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 3,37 - 3,14 (m, 2H), 3,15 - 2,96 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,02 - 0,89 (m, 6H).

Ví dụ 159: Axit (**R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



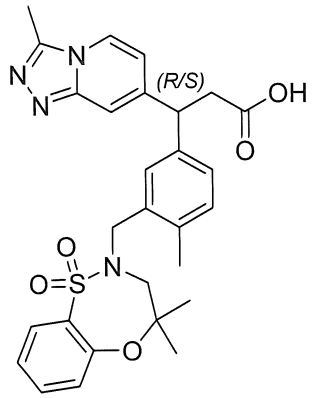
Đồng phân rửa giải thứ hai (9 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 158 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_4O_5S$, 562,2; m/z tìm được, 563,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 4,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,41 - 4,25 (m, 2H), 3,35 - 3,15 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,55 - 1,47 (m, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 6H).

Ví dụ 160: Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



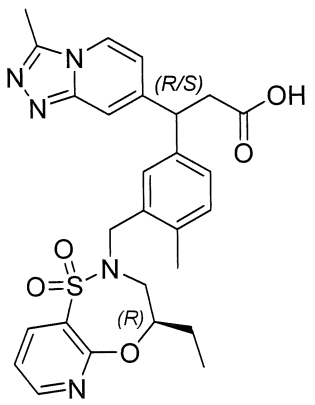
Hợp chất tiêu đề (24 mg, sản lượng 42 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 82) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 105) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; m/z tìm được, 536,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,23 (s, 6H).

Ví dụ 161: Axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



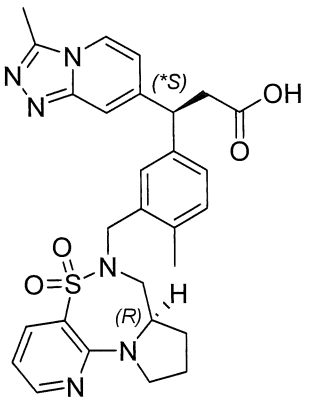
Hợp chất tiêu đề (23,6 mg, sản lượng 41 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 81) được sử dụng thay cho (**S*) - 6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 105) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_4O_5S$, 534,2; m/z tìm được, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 162: Axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (9,9 mg, sản lượng 11 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 105) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; m/z tìm được, 536,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (s 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

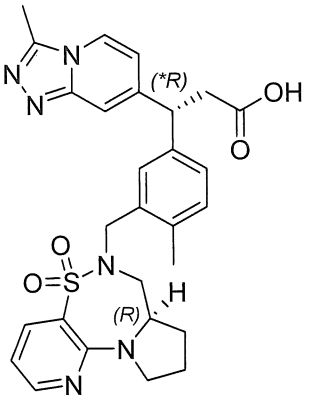
Ví dụ 163: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (4 mg, sản lượng 7 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 105) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat, sau đó tách hỗn hợp các đồng phân bằng

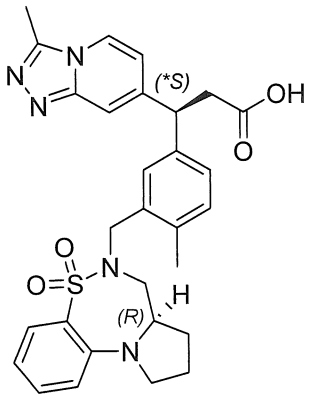
SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; m/z tìm được, 547,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,21 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 6,71 - 6,60 (m, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,16 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H).

Ví dụ 164: Axit (*R)-3-(3-(((R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



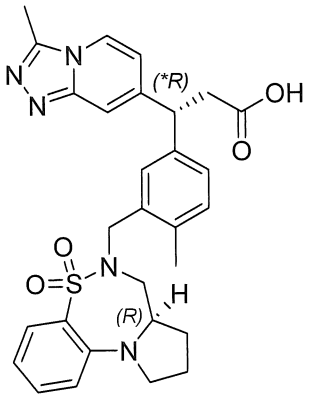
Đồng phân rửa giải thứ hai (4 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 163 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; m/z tìm được, 547,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,35 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,86 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H).

Ví dụ 165: Axit (*S)-3-(3-(((R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



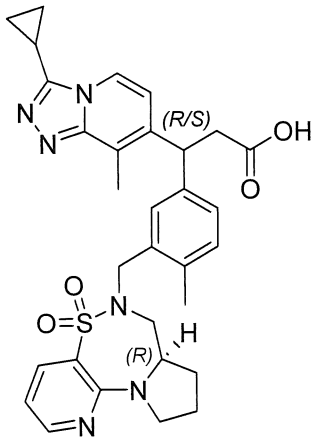
Hợp chất tiêu đề (7 mg, sản lượng 13 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 83) được sử dụng thay cho (*S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 105) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat, sau đó tách hỗn hợp các đồng phân bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; m/z tìm được, 546,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 3H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 3H), 3,36 - 2,98 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,97 - 1,75 (m, 3H), 1,49 - 1,42 (m, 1H).

Ví dụ 166: Axit (*R)-3-(3-(((R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (6 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 165 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; m/z tìm được, 546,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 3H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 6,68 - 6,56 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,34 - 4,06 (m, 3H), 3,37 - 2,80 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 1,69 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 2H).

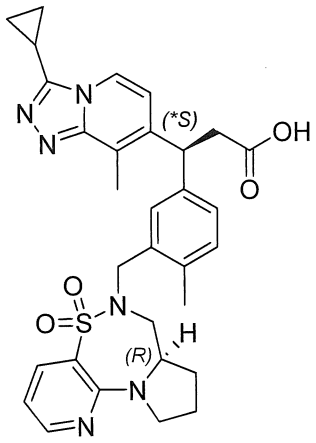
Ví dụ 167: Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (200 mg, sản lượng 75 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) được sử dụng thay cho (*S*) -6,7, 7a, -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-

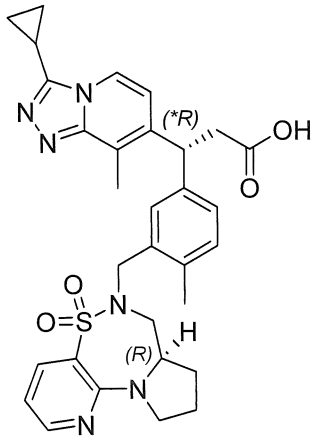
a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 106) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,74 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 3H), 2,21 - 1,92 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,37 - 1,19 (m, 4H).

Ví dụ 168: Axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



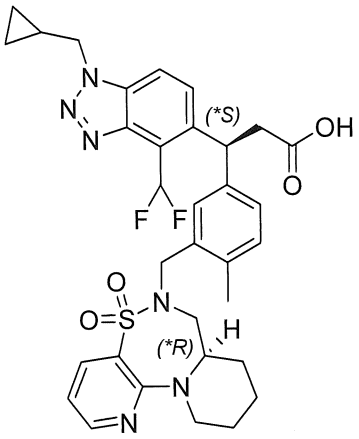
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 167) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak IA, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (89 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,60 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,31 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,25 - 2,97 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 1,22 - 1,11 (m, 3H).

Ví dụ 169: Axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



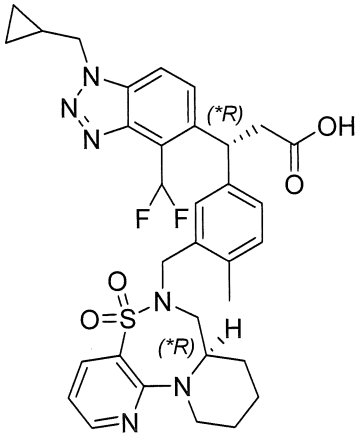
Đồng phân rửa giải thứ hai (85 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 168 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,82 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 2H), 5,00 - 4,87 (m, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,42 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 2,99 (m, 2H), 2,91 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,39 - 1,13 (m, 4H).

Ví dụ 170: Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



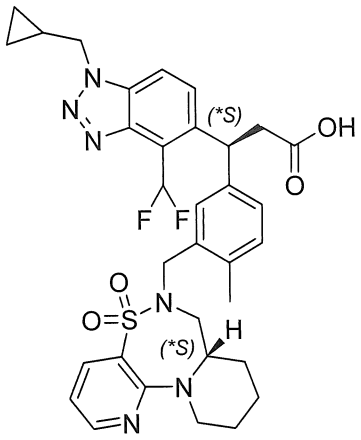
Hợp chất tiêu đề (15 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) được sử dụng thay cho (**S*) -6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (Chất trung gian 92) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat, sau đó tách hỗn hợp các đồng phân bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; m/z tìm được, 651,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171: Axit(**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



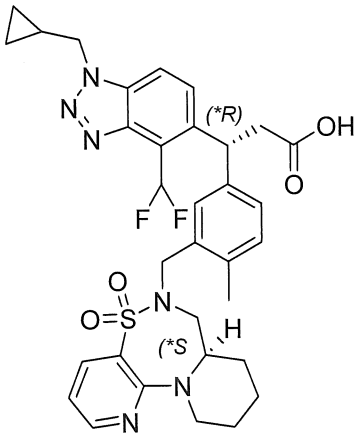
Đồng phân rửa giải thứ hai (16 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 170 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; m/z tìm được, 651,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172: Axit(*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



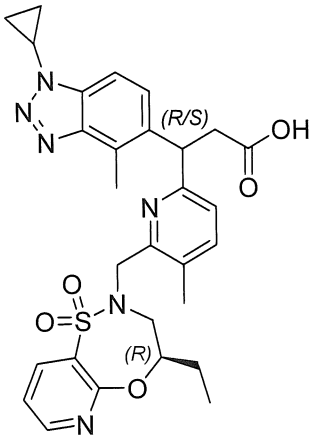
Hợp chất tiêu đề (15 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) được sử dụng thay cho (*S)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (Chất trung gian 92) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat, sau đó tách hỗn hợp các đồng phân bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm, pha động: 50 % CO_2, 50 % *i*PrOH) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; m/z tìm được, 651,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,26 (m, 1H), 8,07 - 7,76 (m, 3H), 7,62 - 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 5,44 - 5,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,39 (m, 4H), 4,27 - 4,11 (m, 2H), 3,33 - 2,98 (m, 6H), 2,29 - 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,31 (m, 5H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,72 - 0,62 (m, 2H), 0,53 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 173: Axit(*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-(điflometyl)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (15 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 172 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{36}F_2N_6O_4S$, 650,2; m/z tìm được, 651,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,08 - 7,77 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 3H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,31 - 3,00 (m, 6H), 2,34 - 2,27 (s, 3H), 1,43 - 1,29 (m, 3H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,52 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 174: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic.

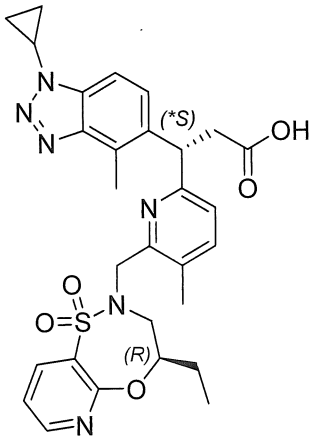


Bước A: (*R/S*)-Etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 107, 45,2 mg, 0,115 mmol), (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91, 33,5 mg, 0,147 mmol) và triphenylphosphin (49,8 mg, 0,19 mmol) trong THF (1,8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (46,7 mg, 0,203 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc dưới dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-20 % EtOAc/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (64 mg, sản lượng 92 %), chứa tạp chất oxit triphenylphosphin và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,2; m/z tìm được, 605,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic. Thêm natri hyđroxit chứa nước 1 M (0,3 mL, 0,3 mmol) vào dung dịch chứa (*R/S*)-etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (63,5 mg, 0,105 mmol) trong THF (0,5 mL). Phản ứng được khuấy qua đêm ở 50 °C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng được cô đặc dưới dòng nitơ và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH) để tạo hợp chất tiêu đề (44,5 mg, sản lượng 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_5S$, 576,2; m/z tìm được, 577,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 15,8, 7,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,47 - 4,27 (m, 2H), 4,17 - 4,03

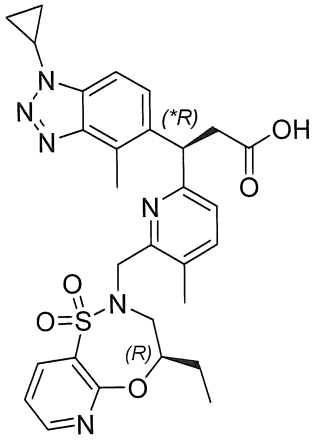
(m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,23 - 3,00 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 4H), 1,68 - 1,34 (m, 2H), 1,29 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 3H).

Ví dụ 175: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic.



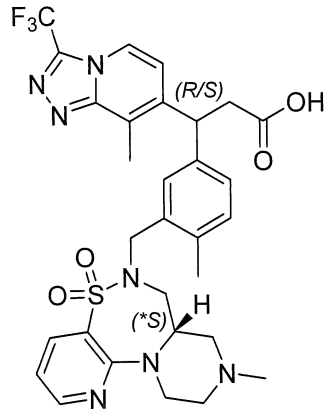
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 174) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (22 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,96 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 176: Axit(*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (22 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 175 được đặt ký hiệu (**R*): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,44 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,07 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 3H).

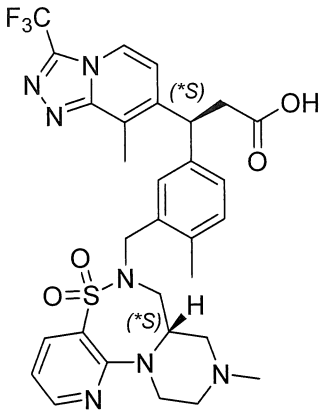
Ví dụ 177: Axit *R/S*)-3-(4-Metyl-3-(((**S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (44,6 mg, sản lượng 19,8 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (**S*)-9-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 85) được sử dụng thay cho (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin

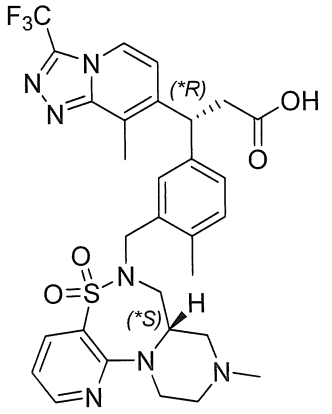
5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 104) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 3H), 4,95 - 4,78 (m, 2H), 4,66 - 4,35 (m, 3H), 4,05 - 3,78 (m, 1H), 3,41 - 2,83 (m, 5H), 2,83 - 2,71 (m, 4H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 4H), 2,13 - 2,04 (m, 3H).

Ví dụ 178: Axit (**S*)-3-(4-Metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



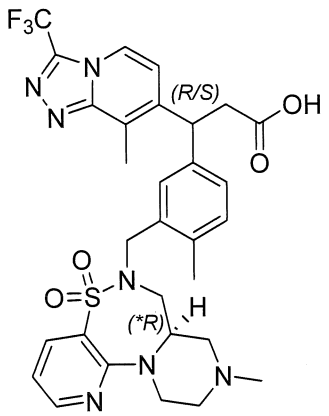
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 177) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 55 % CO_2, 45 % *i*PrOH với 0,3 % *i*PrNH$_2$) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (20 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 4,94 - 4,84 (m, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 4,00 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 4H), 2,10 - 2,03 (m, 3H).

Ví dụ 179: Axit(*R)-3-(4-Metyl-3-(((*S)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



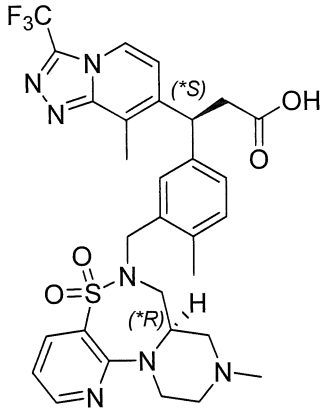
Đồng phân rửa giải thứ hai (21 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 178 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,7, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,89 - 4,76 (m, 2H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,83 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,23 - 2,85 (m, 5H), 2,83 - 2,76 (m, 4H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 4H), 2,15 - 2,07 (m, 3H).

Ví dụ 180: Axit(*R/S*)-3-(4-Metyl-3-(((*R)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (57 mg, sản lượng 25 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó (*R)-9-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 86) được sử dụng thay cho (*S)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 104) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 6,84 (m, 3H), 4,95 - 4,76 (m, 2H), 4,66 - 4,35 (m, 3H), 4,05 - 3,78 (m, 1H), 3,41 - 2,83 (m, 5H), 2,83 - 2,71 (m, 4H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 4H), 2,15 - 2,03 (m, 3H).

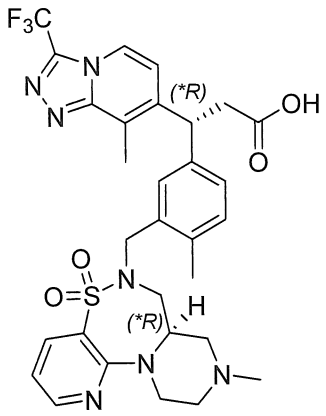
Ví dụ 181: Axit (*S)-3-(4-Metyl-3-(((*R)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((*R)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 180) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH với 0,3 % *i*$PrNH_2$) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (29 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for

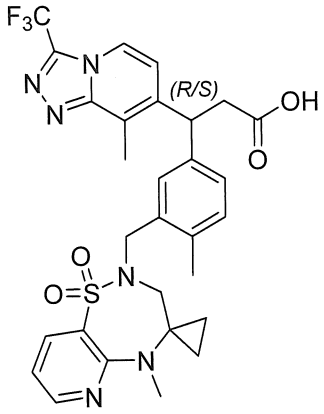
$C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 2H), 4,66 - 4,51 (m, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,25 - 2,84 (m, 5H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 2,14 - 2,07 (m, 3H).

Ví dụ 182: Axit(*_R_)-3-(4-Metyl-3-(((*_R_)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6_H_-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



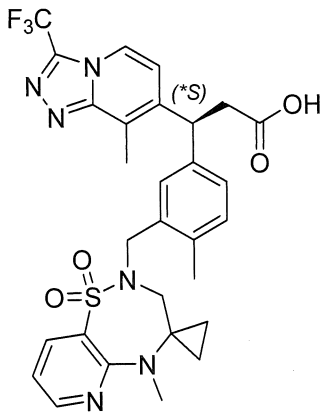
Đồng phân rửa giải thứ hai (25 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 181 được đặt ký hiệu (*_R_): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 644,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 4,95 - 4,83 (m, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,38 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 4H), 2,10 - 2,02 (m, 3H).

Ví dụ 183: Axit(*R/S*)-3-(4-Metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



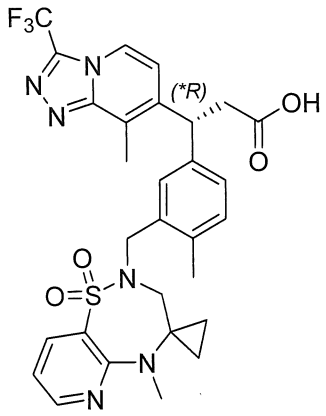
Hợp chất tiêu đề (123 mg, sản lượng 57 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 135, trong đó 5-metylspiro[2,3-đihyđropyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-4,1'-xyclopropan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 93) được sử dụng thay cho (*S)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 104) được sử dụng thay cho etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 – 8,21 (m, 2H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 3H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,22 – 2,96 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,11 – 0,89 (m, 4H).

Ví dụ 184: Axit (*S)-3-(4-Metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(t*rifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



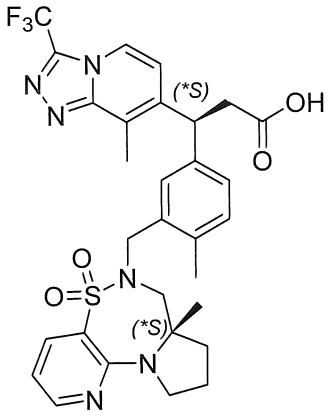
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 183) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 55 % CO_2, 45 % *i*PrOH) để tạo ra đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (51 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,22 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,41 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 2,93 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 0,92 (m, 2H).

Ví dụ 185: Axit(**R*)-3-(4-Metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (51 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 184 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 2,92 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 0,98 - 0,93 (m, 2H).

Ví dụ 186: Axit(*S)-3-(4-Metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

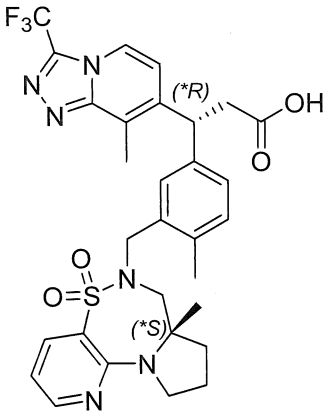


Bước A: Etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 169,2 mg, 0,402 mmol), (*S)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39, 132,3 mg, 0,522 mmol), triphenylphosphin (162,2 mg, 0,618 mmol) và DBAD (141,9 mg, 0,616 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, phản ứng được cô đặc dưới dòng khí nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (210 mg, sản lượng 79 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 657,3 $[M+H]^+$,

Bước B: Axit (*S)-3-(4-Metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm natri hyđroxit chứa nước 1 M (0,96 mL, 0,96 mmol) vào dung dịch chứa etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (209,5 mg, 0,319 mmol) trong THF (1,6 mL) và EtOH (0,5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch HCl chứa nước 1 M được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước

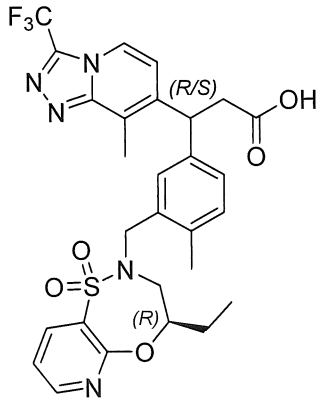
được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (185 mg, sản lượng 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 3,83 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95 - 1,79 (m, 4H), 0,88 (s, 3H).

Ví dụ 187: Axit(*R)-3-(4-Metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



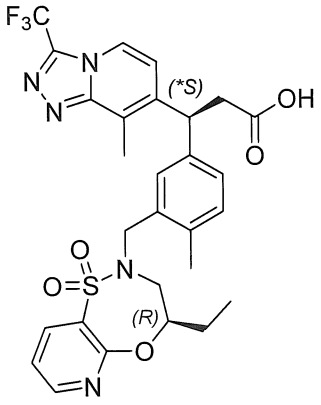
Hợp chất tiêu đề (117 mg, sản lượng 84 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó etyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 27) được sử dụng thay cho etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 4,96 (t, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,89 - 1,66 (m, 4H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ 188: Axit(*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



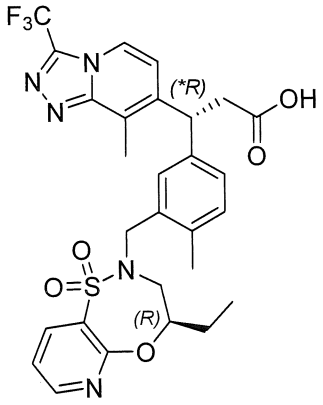
Hợp chất tiêu đề (115 mg, sản lượng 81 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25) được sử dụng thay cho etyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat, và DIAD được sử dụng thay cho DBAD. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,0 $[M+H]^+$,

Ví dụ 189: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



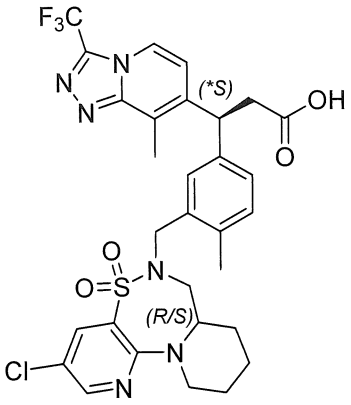
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 188) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (53 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,31 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,74 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 190: Axit(**R*)-3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



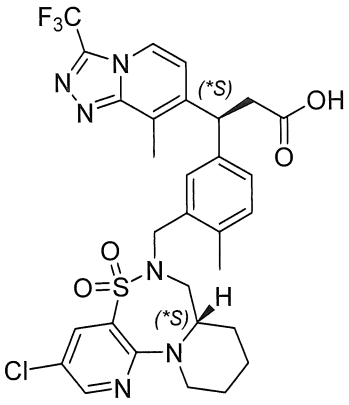
Đồng phân rửa giải thứ hai (55 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 189 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 3H).

Ví dụ 191: Axit(3*S)-3-(3-((3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



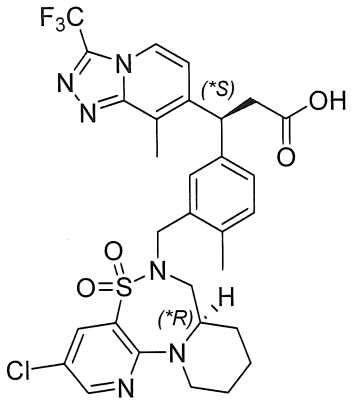
Hợp chất tiêu đề (215 mg, sản lượng 57 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 95) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH), MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z tìm được, 663,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,34 - 3,13 (m, 4H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,82 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 1,80 - 1,37 (m, 6H).

Ví dụ 192: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



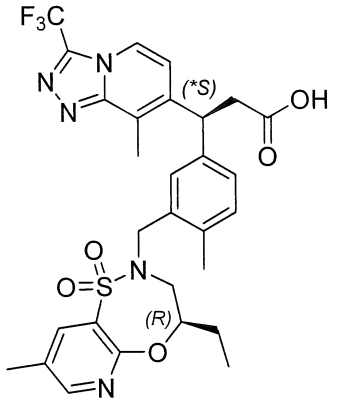
Hỗn hợp các đồng phân axit (3*S)-3-(3-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 191) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 80 % CO_2, 20 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (102 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 3H), 1,58 - 1,38 (m, 3H).

Ví dụ 193: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (110 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 192 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 3H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,74 - 1,54 (m, 3H), 1,51 - 1,31 (m, 3H).

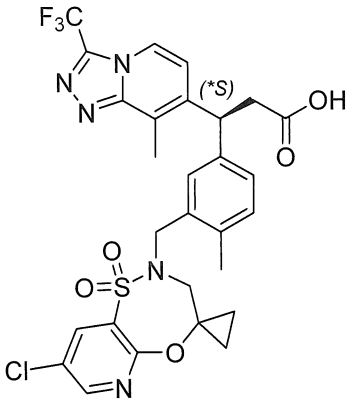
Ví dụ 194: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-4-Etyl-8-metyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (71 mg, sản lượng 49 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Ngoài ra, phản ứng thủy phân được thực hiện ở 50 °C và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH). MS (ESI): khối lượng

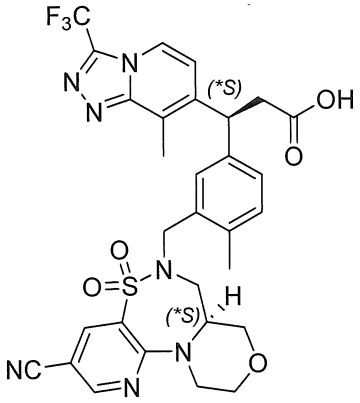
được tính cho $C_{29}H_{30}F_3N_5O_5S$, 617,2; m/z tìm được, 618,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 4,08 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 15,9, 8,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 195: Axit (*S)-3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (119 mg, sản lượng 85 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó 8'-cloro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 96) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và phản ứng thủy phân được thực hiện ở 50 °C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; m/z tìm được, 636,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 2H), 0,64 - 0,50 (m, 2H).

Ví dụ 196: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



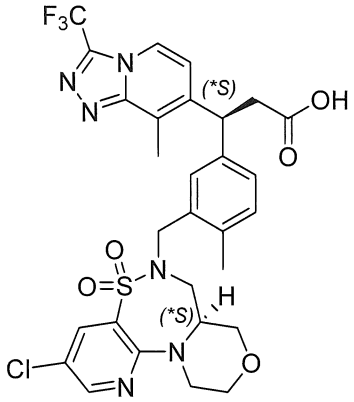
Bước A: Etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (293,6 mg, sản lượng 91 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 174 - Bước A, trong đó (*S)-3-cloro-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 88) được sử dụng thay cho (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit và etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_6O_5S$, 692,2; m/z tìm được, 693,1 $[M+H]^+$,

Bước B: Etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DMA (1,4 mL) vào hỗn hợp gồm etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (195,7 mg, 0,282 mmol), kẽm xyanua (65,6 mg, 0,56 mmol), XPhos Pd G2 (22,8 mg, 0,029 mmol) và bột kẽm (10 mg, 0,16 mmol). Nitơ được sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng trong 1 phút, sau đó phản ứng được gia nhiệt ở 120 °C trong 1 giờ. Sau đó, phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat.

Phần lọc được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa chứa nước, làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-50 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (164 mg, sản lượng 85 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{32}F_3N_7O_5S$, 683,2; m/z tìm được, 684,1 $[M+H]^+$.

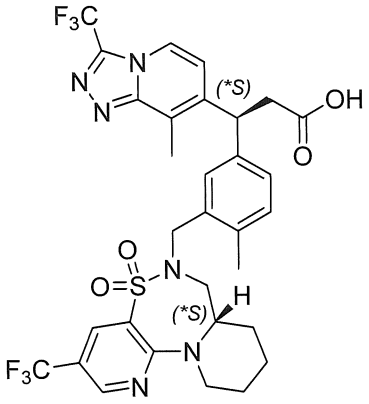
Bước C: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (42 mg, sản lượng 27 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186 - Bước B, trong đó etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat, phản ứng thủy phân được thực hiện bắt đầu ở mức nhiệt 0 °C, làm ấm chậm đến nhiệt độ phòng và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{28}F_3N_7O_5S$, 655,2; m/z tìm được, 656,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,49 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,80 - 3,77 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ví dụ 197: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



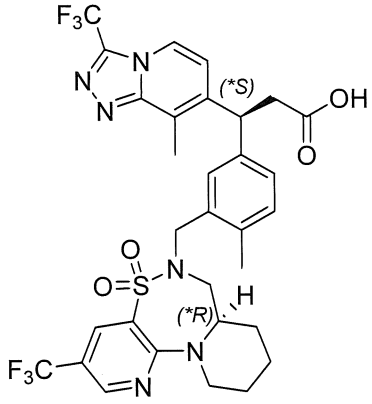
Hợp chất tiêu đề (68,6 mg, sản lượng 73 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186 - Bước B, trong đó etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (được điều chế trong Ví dụ 196, Bước A) được sử dụng thay cho etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_6O_5S$, 664,1; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 198: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



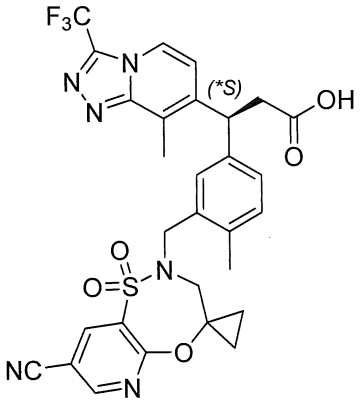
Hợp chất tiêu đề (102,4 mg, sản lượng 60 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*S*)-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-*6H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 101) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, phản ứng thủy phân được gia nhiệt ở 50 °C, và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_6N_6O_4S$, 696,2; m/z tìm được, 697,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 - 8,47 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,20 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 3H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,63 (m, 3H), 1,63 - 1,47 (m, 3H).

Ví dụ 199: Axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (68,3 mg, sản lượng 47 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*R*)-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-*6H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 102) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, phản ứng thủy phân được gia nhiệt ở 50 °C, và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_6N_6O_4S$, 696,2; m/z tìm được, 697,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 4,18 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,33 - 2,98 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,82 - 1,58 (m, 3H), 1,58 - 1,35 (m, 3H).

Ví dụ 200: Axit (*S*)-3-(3-((8'-Xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



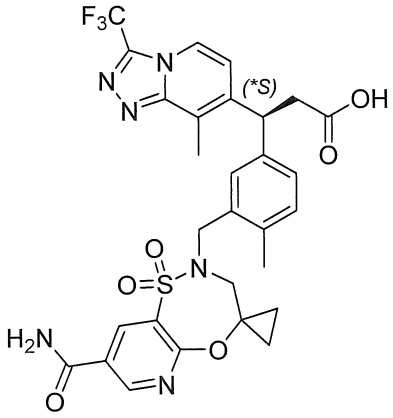
Bước A: Etyl (*S)-3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (979,6 mg, sản lượng 78 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186 - Bước A, trong đó 8'-cloro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 96) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-

f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_3N_6O_5S$, 663,1; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$,

Bước B: Etyl (*S)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (87,1 mg, sản lượng 43 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 196 - Bước B, trong đó etyl (*S)-3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho etyl (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; m/z tìm được, 655,2 $[M+H]^+$.

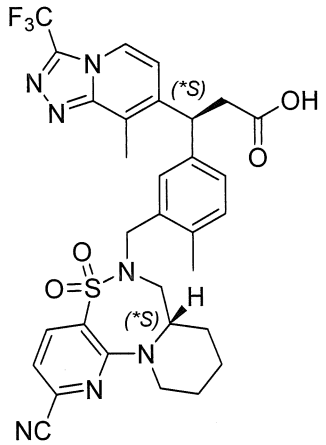
Bước C: Axit (*S)-3-(3-((8'-Xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (7 mg, sản lượng 8 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, Bước B trong đó etyl (*S)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat, phản ứng thủy phân được thực hiện qua đêm và được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,1 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 2H). Ngoài hợp chất tiêu đề, axit (*S)-3-(3-((8'-Carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic cũng được tạo thành trong phản ứng này, và đặc tính của nó được thể hiện bên dưới trong phần mô tả của Ví dụ 201,

Ví dụ 201: Axit (*S)-3-(3-((8'-Carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



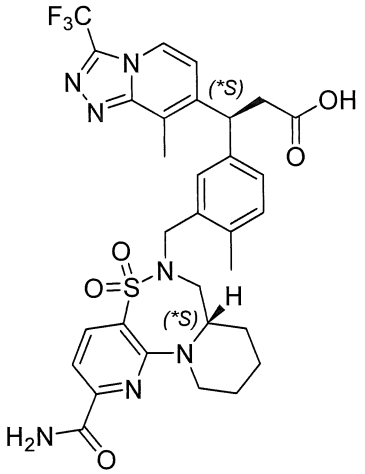
Hợp chất tiêu đề (62,8 mg, sản lượng 29 %) được tạo ra trong thí nghiệm được mô tả trong Ví dụ 200, Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}F_3N_6O_6S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 3,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 0,45 - 0,36 (m, 2H), 0,26 - 0,14 (m, 2H).

Ví dụ 202: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-2-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (22 mg, sản lượng 7 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-2-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 98) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, phản ứng thủy phân được thực hiện từ 0 - 50 °C chỉ với 1 đương lượng của bazơ, và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z tìm được, 654,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 3H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 3H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,82 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 4H).

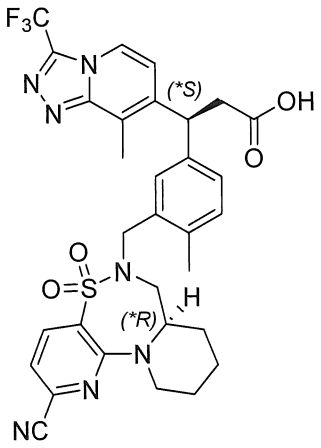
Ví dụ 203: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-2-Carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (40 mg, sản lượng 13 %) được tạo ra trong thí nghiệm được mô tả trong Ví dụ 202, Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; m/z tìm được, 672,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,87 (t, J =

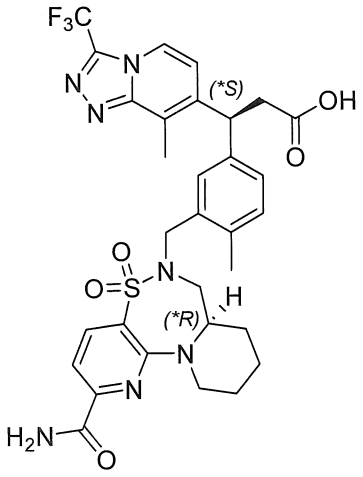
7,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,36 (m, 5H).

Ví dụ 204: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-2-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



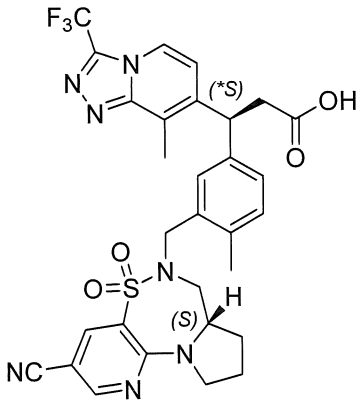
Hợp chất tiêu đề (79 mg, 26 % sản lượng) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-2-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 99) được sử dụng thay cho (*S)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, phản ứng thủy phân được thực hiện từ 0 - 50 °C chỉ với 1 đương lượng của bazơ, và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z tìm được, 654,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,92 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,47 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,22 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 - 1,62 (m, 3H), 1,62 - 1,44 (m, 3H).

Ví dụ 205: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-2-Carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



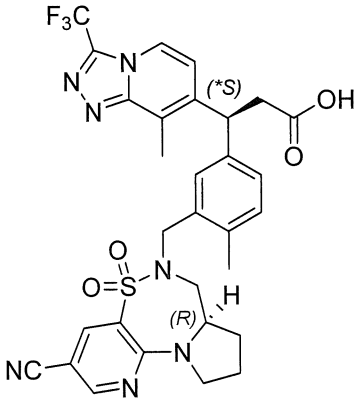
Hợp chất tiêu đề (53 mg, sản lượng 17 %) được tạo ra trong thí nghiệm được mô tả trong Ví dụ 204, Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; m/z tìm được, 672,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,80 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,19 - 3,02 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,44 (m, 5H).

Ví dụ 206: Axit (*S)-3-(3-(((*S*)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (97 mg, sản lượng 52 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 174, trong đó (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 88) được sử dụng thay cho (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit và etyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26) được sử dụng thay cho etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat. Ngoài ra, phản ứng thủy phân được thực hiện ở nhiệt độ phòng và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; m/z tìm được, 640,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 2H), 4,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 13,0, 3,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,88 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H).

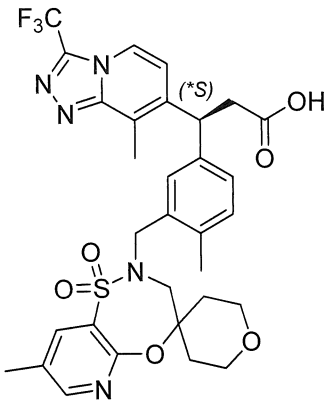
Ví dụ 207: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (156 mg, sản lượng 60 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-

d][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 87) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; m/z tìm được, 640,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H).

Ví dụ 208: Axit (*S*)-3-(4-Metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

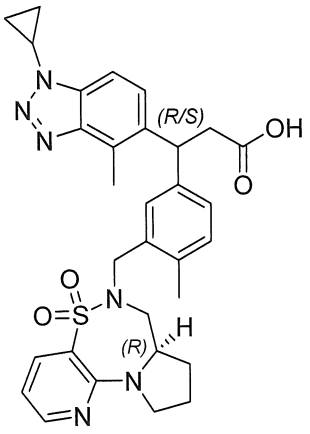


Bước A: Etyl (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm etyl (*S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 145,8 mg, 0,346 mmol), 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 153,2 mg, 0,539 mmol) và triphenylphosphin (150 mg, 0,572 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (127,5 mg, 0,554 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Thêm vào triphenylphosphin bổ sung (160,9 mg)

và DBAD (128,2 mg) và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Thêm vào triphenylphosphin bổ sung (155,8 mg), DBAD (146,1 mg) và DMF (1 mL) và khuấy phản ứng qua đêm ở 50 °C. Thêm vào triphenylphosphin bổ sung (257,4 mg), DBAD (256,3 mg) và THF (7 mL) và khuấy phản ứng qua đêm ở 50 °C. Sau đó, phản ứng được cô đặc dưới dòng khí nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/hex) để thu được hợp chất tiêu đề (263,2 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$,

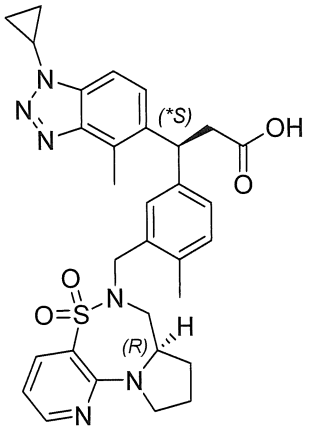
Bước B: Axit (*S)-3-(4-Metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm natri hyđroxit chứa nước 1 M (1,2 mL, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl (*S)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (263 mg, 0,382 mmol) trong THF (2 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. Sau thời gian này, phản ứng được pha loãng với etyl axetat và tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành. Dung dịch HCl chứa nước 1 M được thêm vào lớp nước cho đến khi độ pH bằng 3-4. Sau đó, thêm vào DCM và tách riêng hỗn hợp hai pha tạo thành. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Quá trình tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (72,3 mg, sản lượng 29 %) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,69 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,61 - 3,36 (m, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,22 - 1,11 (m, 2H).

Ví dụ 209: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



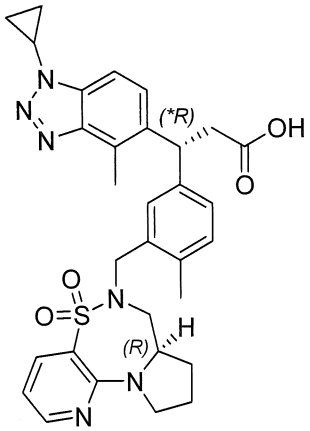
DMF (0,75 mL) được thêm vào hỗn hợp *R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 70,1 mg, 0,293 mmol) và natri hydrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 35,7 mg, 0,893 mmol) trong môi trường nitơ ở 0 °C. Sau 10 phút, dung dịch etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl--1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)propanoat (Chất trung gian 32, 0,75 ml, 0,4 M trong DMF, 0,29 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ qua đêm. Lọc hỗn hợp và phần lọc được cô đặc và tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA) để tạo hợp chất tiêu đề (64,4 mg, sản lượng 38 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,93 (ddd, J = 14,3, 7,7, 5,5 Hz, 1H), 4,96 - 4,76 (m, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,61 (m, 3H), 3,39 - 3,25 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 1,5H), 1,93 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 0,5H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 4H).

Ví dụ 210: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



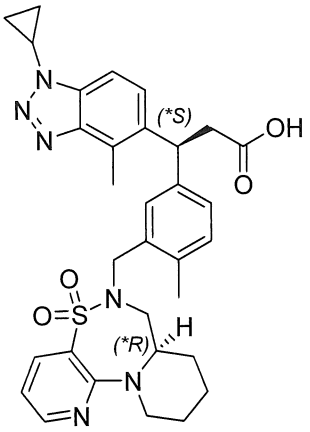
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 209) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (19,9 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 3H), 1,58 - 1,38 (m, 3H).

Ví dụ 211: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (19,7 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 210 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 3H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 4,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 4H).

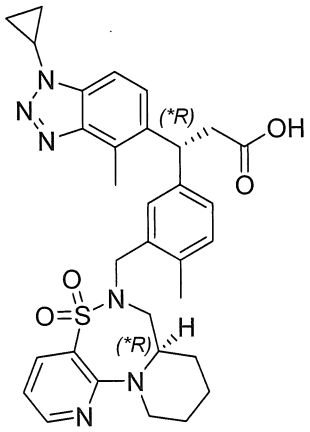
Ví dụ 212: Axit(*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (112,5 mg, sản lượng 64 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 209, trong đó (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3) được sử dụng thay cho (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Hỗn hợp các đồng phân được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (41 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,26 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,12 (d, J = 14,2 Hz,

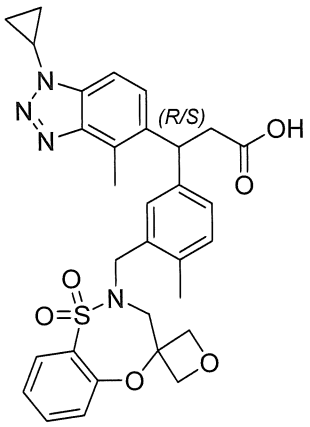
1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,19 - 3,00 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 - 1,47 (m, 3H), 1,39 - 1,24 (m, 6H), 1,21 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

Ví dụ 213: Axit(*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



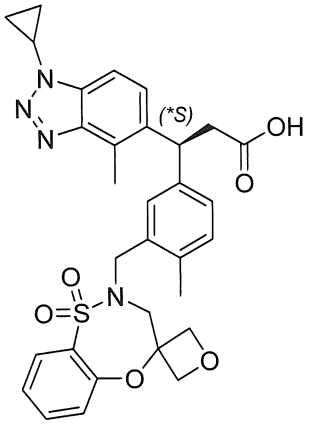
Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 212 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 6H).

Ví dụ 214: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



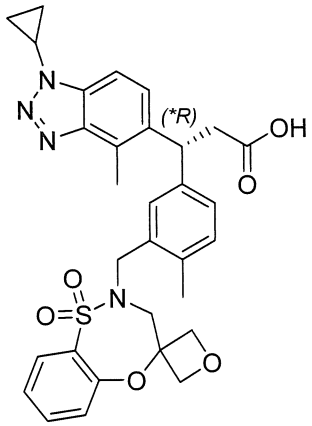
Thêm DMF (0,75 mL) vào hỗn hợp gồm 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7, 71,7 mg, 0,297 mmol) và natri hyđrua (60 % phân tán trong dầu khoáng, 41 mg, 1,0 mmol) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C. Sau 10 phút, dung dịch etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl--1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5- yl)propanoat (Chất trung gian 32, 0,75 ml, 0,4 M trong DMF, 0,29 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ qua đêm. Thêm vào NaOH chứa nước 1 M (0,9 mL, 0,9 mmol) và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH) để tạo hợp chất tiêu đề (60 mg, sản lượng 35 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; m/z tìm được, 589,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 7,86 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 - 1,21 (m, 4H).

Ví dụ 215: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



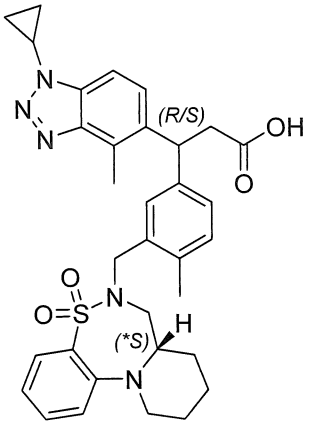
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 214) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (24,2 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 3H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,10 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37 - 1,21 (m, 4H).

Ví dụ 216: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



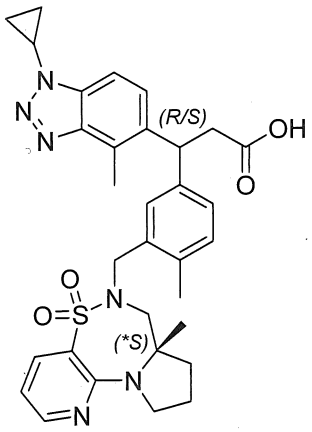
Đồng phân rửa giải thứ hai (24,9 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 215 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}N_4O_6S$, 588,2; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 3H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,37 - 1,27 (m, 4H).

Ví dụ 217: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[f]pyriđo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



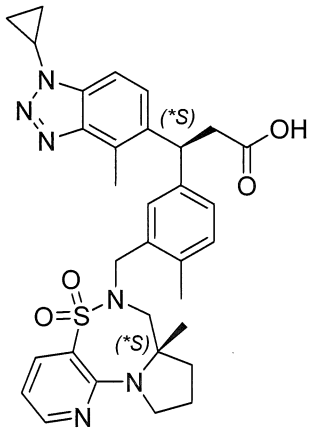
Hợp chất tiêu đề (42,7 mg, sản lượng 18 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 209, trong đó (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) được sử dụng thay cho (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 218: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



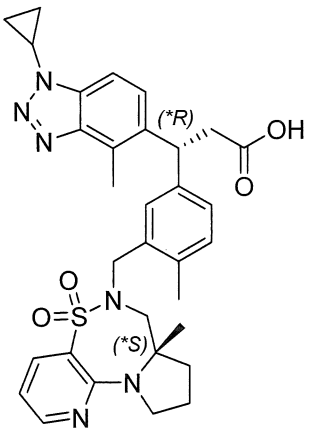
Hợp chất tiêu đề (87 mg, sản lượng 50 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 209, trong đó (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39) được sử dụng thay cho (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 5,01 - 4,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,82 - 4,70 (dd, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (t, J = 15,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,81 - 3,51 (m, 3H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,40 - 1,22 (m, 4H), 0,85 (d, J = 19,7 Hz, 3H).

Ví dụ 219: Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 218) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 55 % CO_2, 45 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (45 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,22 - 3,00 (m, 2H), 2,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,37 - 1,19 (m, 4H), 0,74 (s, 3H).

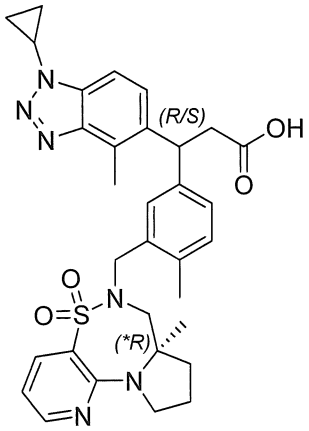
Ví dụ 220: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (44 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 219 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H),

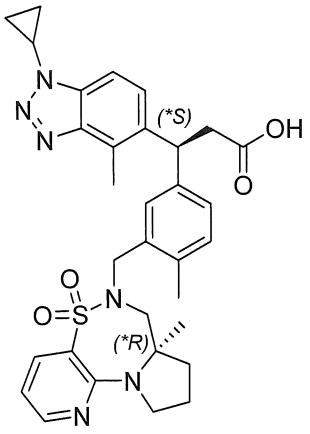
3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,30 (m, 1H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 4H), 0,80 (s, 3H).

Ví dụ 221: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



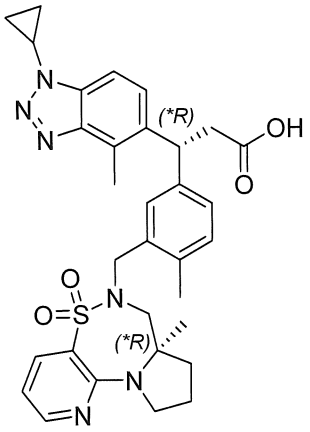
Hợp chất tiêu đề (55,2 mg, sản lượng 31,4 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 209, trong đó (**R*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 40) được sử dụng thay cho (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 3H), 4,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,77 - 3,49 (m, 3H), 3,23 - 3,02 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,91 - 1,66 (m, 4H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 0,83 (d, J = 20,1 Hz, 3H).

Ví dụ 222: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



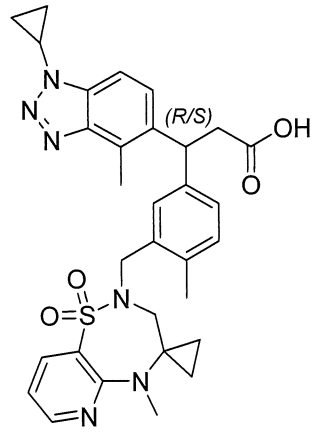
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 221) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (25 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 4H), 0,77 (s, 3H).

Ví dụ 223: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (22 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 222 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,35 - 1,26 (m, 4H), 0,73 (s, 3H).

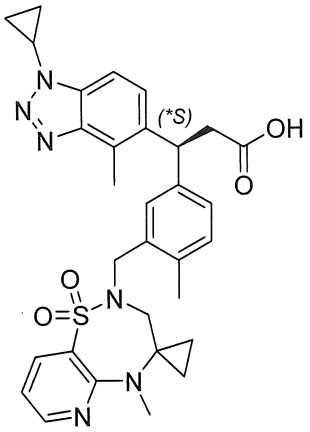
Ví dụ 224: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (82,7 mg, sản lượng 48 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 214, trong đó 5'-metyl-2',3'-đihyđro-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-

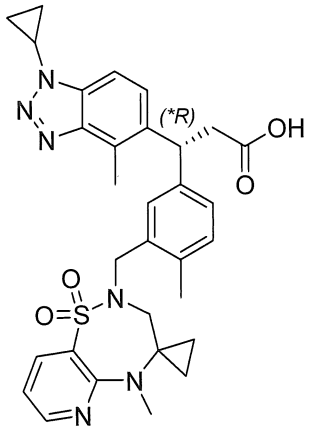
pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 93) được sử dụng thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,22 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,27 - 2,98 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 1,01 - 0,82 (m, 4H).

Ví dụ 225: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



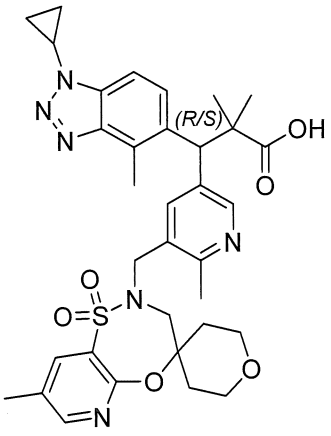
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 224) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: CO_2 55 %, EtOH 45 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (34 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,00 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 4H), 0,93 - 0,80 (m, 4H).

Ví dụ 226: Axit(*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



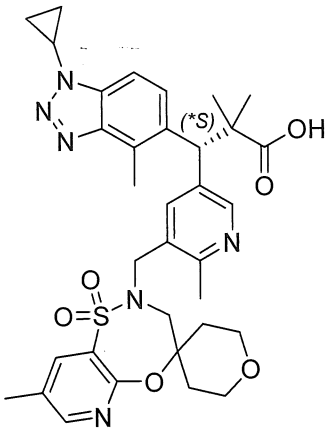
Đồng phân rửa giải thứ hai (30 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 225 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z tìm được, 587,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,23 - 2,21 (m, 3H), 1,36 - 1,20 (m, 4H), 0,93 - 0,82 (m, 4H).

Ví dụ 227: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



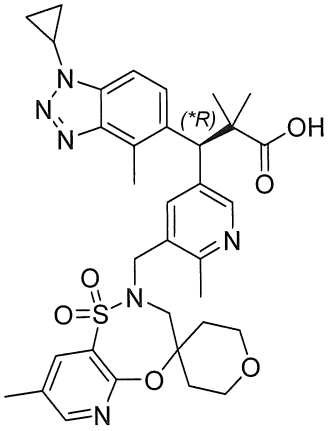
Hợp chất tiêu đề (36,4 mg, sản lượng 87 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 43, trong đó 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,-4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37) được sử dụng thay cho 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,-4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,3; m/z tìm được, 661,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 228: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



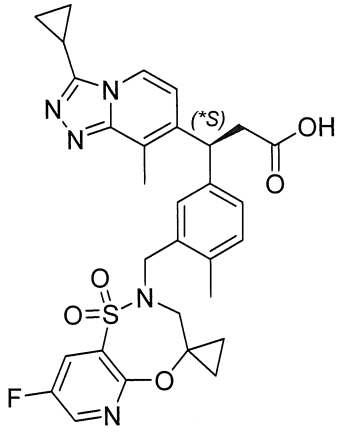
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic (Ví dụ 227) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AS-H, pha động: 85 % CO_2, 15 % MeOH có 0,1 % NH_4OH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (44 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,25 (m, 12H).

Ví dụ 229: Axit(*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



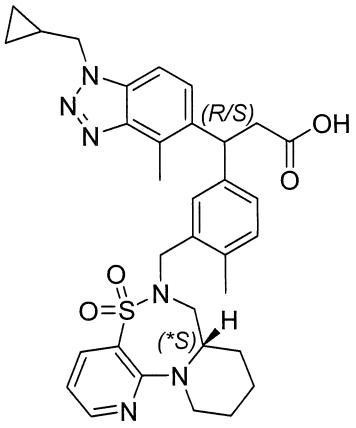
Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 228 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,54 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,47 - 1,19 (m, 12H).

Ví dụ 230: Axit(*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (82,6 mg, sản lượng 97 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó etyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (được điều chế trong quá trình tổng hợp Chất trung gian 106, Bước E) được sử dụng thay cho etyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat, 8'-floro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 80) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và phản ứng thủy phân được thực hiện ở 50 °C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}FN_5O_5S$, 591,2; m/z tìm được, 592,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,22 - 1,06 (m, 6H), 0,57 - 0,46 (m, 2H).

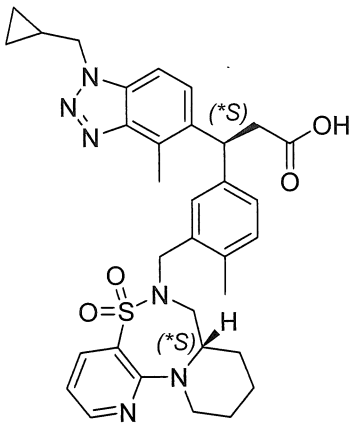
Ví dụ 231: Axit(*R/S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (223 mg, sản lượng 71,6 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrollo[2,1-d[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước,

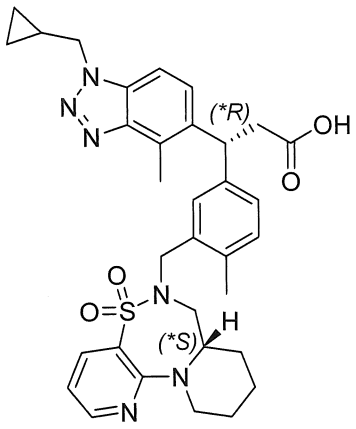
20 mM NH_4OH). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 3H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 4,43 - 4,21 (m, 4H), 4,21 - 4,06 (m, 1H), 3,99 (t, J = 15,4 Hz, 1H), 3,23 - 2,95 (m, 3H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,66 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,64 - 1,04 (m, 8H), 0,60 - 0,46 (m, 2H), 0,46 - 0,31 (m, 2H).

Ví dụ 232: Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



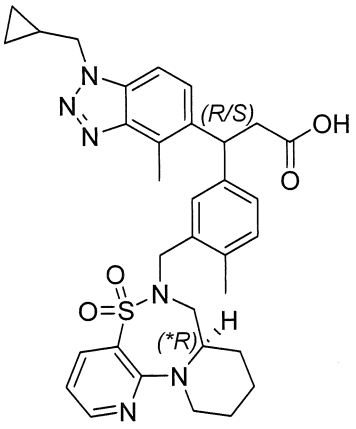
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 231) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak OZ-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (105 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 4H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,29 - 3,01 (m, 3H), 2,99 - 2,77 (m, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,63 - 1,28 (m, 7H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,49 - 0,37 (m, 2H).

Ví dụ 233: Axit(*R)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



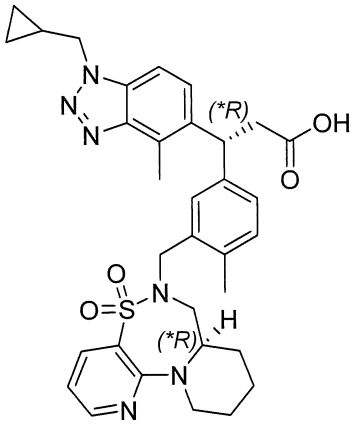
Đồng phân rửa giải thứ hai (120 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 232 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,40 - 4,10 (m, 5H), 3,96 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,57 - 0,49 (m, 2H), 0,42 - 0,35 (m, 2H).

Ví dụ 234: Axit *R/S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (196 mg, sản lượng 71 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 11, trong đó (*R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl6,7,7a,8,9,19-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrollo[2,1-d[1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit và hợp chất tiêu đề được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính bazơ (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 3H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,63 (dt, J = 7,7, 4,1 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 4H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,23 - 2,76 (m, 5H), 2,74 - 2,59 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,66 - 1,07 (m, 6H), 0,61 - 0,48 (m, 2H), 0,40 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 2H).

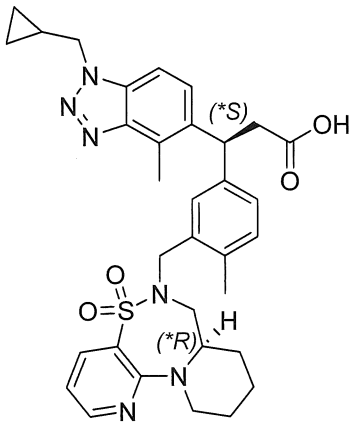
Ví dụ 235: Axit (*R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 234) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang, Đồng phân rửa giải thứ nhất (100 mg) được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,37 - 7,28

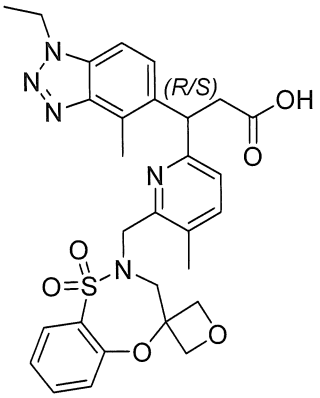
(m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 4H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,19 - 2,98 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,70 - 1,46 (m, 3H), 1,40 - 1,09 (m, 4H), 0,65 - 0,59 (m, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).

Ví dụ 236: Axit(*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



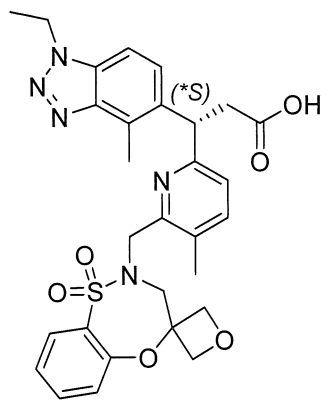
Đồng phân rửa giải thứ hai (98 mg) từ bước tách các đồng phân bằng SFC bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 235 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z tìm được, 615,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,24 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 4H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,22 - 2,99 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,67 - 1,23 (m, 7H), 0,67 - 0,59 (m, 2H), 0,50 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 237: Axit(*R/S*)-3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



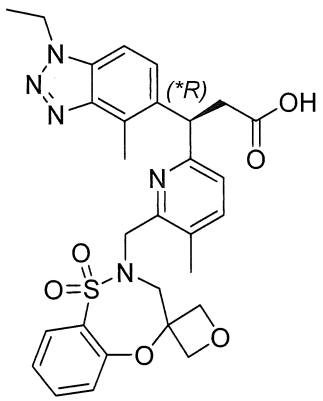
Hợp chất tiêu đề (129 mg, sản lượng 91 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 108) được sử dụng thay cho etyl (*S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat và phản ứng thủy phân được thực hiện qua đêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; m/z tìm được, 578,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 3H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 - 5,04 (m, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 3H), 4,75 - 4,52 (m, 3H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 4,04 - 3,78 (m, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 2,96 - 2,73 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,69 - 1,52 (m, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 1H).

Ví dụ 238: Axit (*S*)-3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



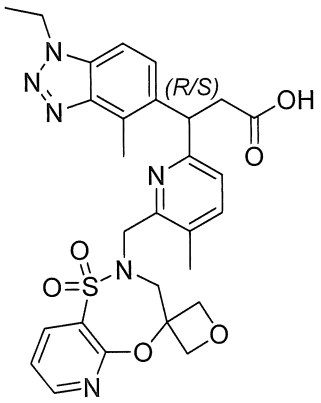
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 237) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (50 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; m/z tìm được, 578,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 4H), 4,68 - 4,59 (m, 3H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,86 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,62 - 1,57 (m, 3H).

Ví dụ 239: Axit(**R*)-3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



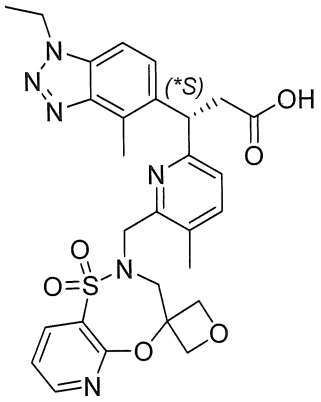
Đồng phân rửa giải thứ hai (48 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 238 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; m/z tìm được, 578,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 4H), 4,69 - 4,57 (m, 3H), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,62 - 1,57 (m, 3H).

Ví dụ 240: Axit(*R/S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



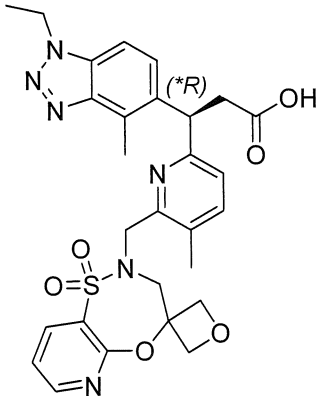
Hợp chất tiêu đề (118 mg, sản lượng 85 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho (**S*)-7a-metyl -6,7, 7a, -6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 108) được sử dụng thay cho etyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat và phản ứng thủy phân được thực hiện qua đêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; m/z tìm được, 579,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,51 (m, 1H), 8,31 - 8,17 (m, 1H), 7,70 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 5,03 - 4,88 (m, 2H), 4,88 - 4,76 (m, 2H), 4,76 - 4,61 (m, 3H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,18 - 3,91 (m, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,64 - 1,55 (m, 3H).

Ví dụ 241: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



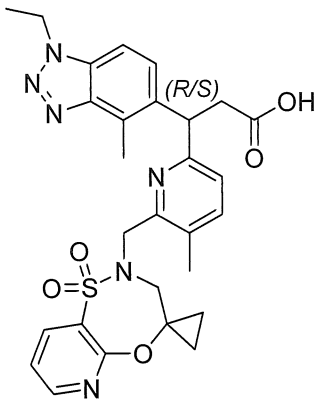
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 240) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (42 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; m/z tìm được, 579,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 1H), 5,00 - 4,75 (m, 4H), 4,70 - 4,59 (m, 3H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 3H).

Ví dụ 242: Axit(**R*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



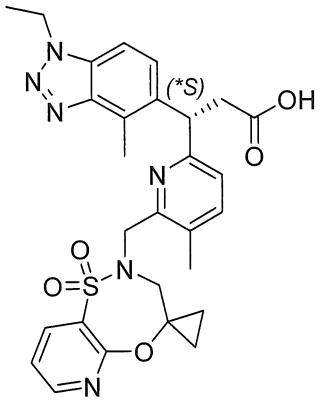
Đồng phân rửa giải thứ hai (44 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 241 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_6S$, 578,2; m/z tìm được, 579,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 4,94 - 4,74 (m, 4H), 4,69 - 4,60 (m, 3H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 4H), 2,42 - 2,38 (m, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 3H).

Ví dụ 243: Axit(*R/S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



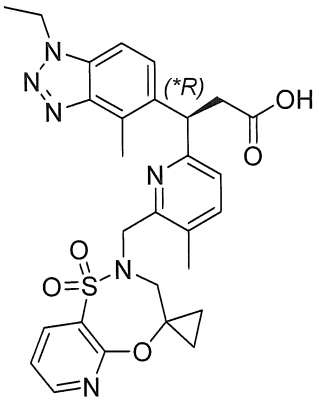
Hợp chất tiêu đề (63 mg, sản lượng 33 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 186, trong đó 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5) được sử dụng thay cho (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit, etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 108) được sử dụng thay cho etyl (*S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoatate và phản ứng thủy phân được thực hiện qua đêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{30}N_6O_5S$, 562,2; m/z tìm được, 563,2 $[M+H]^+$,

Ví dụ 244: Axit (*S)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



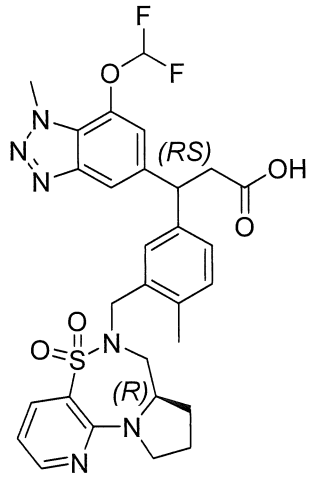
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 243) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H, pha động: CO_2 80 %, EtOH 20 %) để thu được hai đồng phân đối quang, Đồng phân rửa giải thứ nhất (29 mg) được đặt ký hiệu (*S): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 3,73 - 3,53 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 4H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,39 (m, 3H), 1,24 - 1,11 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 245: Axit(*R)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (28 mg) từ bước tách chất đồng phân bằng SFC bất đối xứng mô tả trong ví dụ 244 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 3,71 - 3,52 (m, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

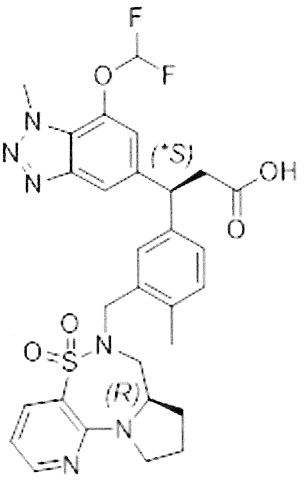
Ví dụ 246: Axit 3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó.



Thêm tuần tự (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 99,2 mg, 0,414 mmol), nhựa polystyren triphenylphosphin (184 mg, 3 mmol/g, 0,552 mmol) và DIAD (0,108 mL, 0,553 mmol) vào dung dịch metyl 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-

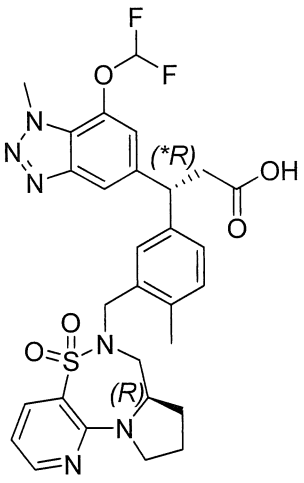
(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 1, Bước B, 112 mg, 0,276 mmol) trong THF (4,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí trong 18 giờ. Thêm vào phần nhựa polystyren triphenylphosphin thứ hai và DIAD (lượng tương tự như trên) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Thêm vào phần nhựa polystyren triphenylphosphin thứ ba và DIAD (lượng tương tự như trên) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và phần lọc này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp MeOH (4 mL) và dung dịch NaOH chứa nước (1,0 M, 0,83 mL, 0,83 mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình dầu ở 90 °C trong 80 phút. PH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 3 bằng HCl chứa nước 1 N, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-90 % CH_3CN-H_2O, 0,1 % TFA) để thu được hợp chất tiêu đề và muối axit trifloaxetic của hợp chất này (72 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 - 8,27 (m, 1H), 8,24 (td, J = 5,8, 2,2, Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,16 - 6,90 (m, 5H), 6,88 - 6,46 (m, 1H), 5,04 - 4,85 (m, 1H), 4,64 - 4,41 (m, 6H), 3,83 - 3,64 (m, 2H), 3,44 (ddd, J = 15,9, 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,14 - 2,93 (m, 3H), 2,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 2,18 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,58 (m, 2H).

Ví dụ 247: Axit (*S)-3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit trifloaxetat 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 246, 67 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 20 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (20 mg, 36 %) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27 - 6,84 (m, 6H), 4,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 4H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 3H), 2,92 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H).

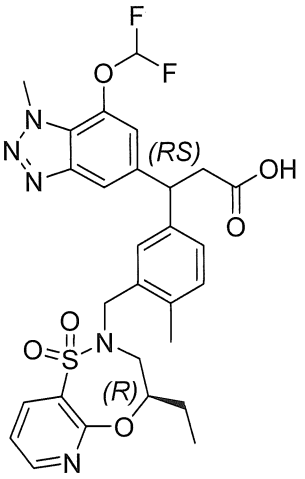
Ví dụ 248: Axit (**R*)-3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (22 mg, 39 %) từ bước tách bằng SFC bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 247 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,26 - 6,83 (m, 6H), 4,65 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 4H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

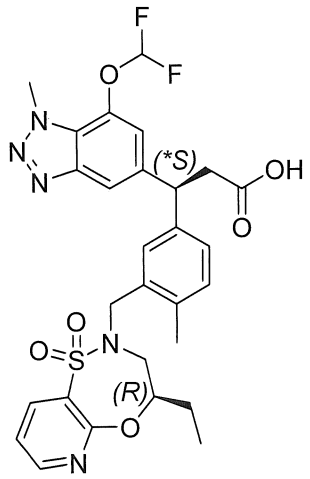
2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H).

Ví dụ 249: Axit 3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó.



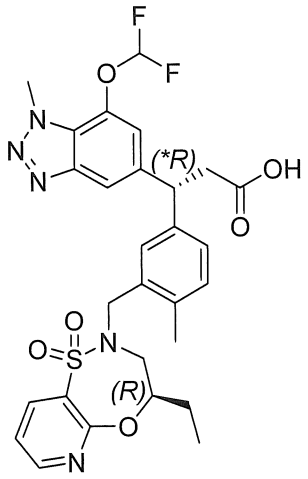
(*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91, 75,3 mg, 0,330 mmol) được hoà tan trong DMF (0,75 mL). Dung dịch được làm nguội trong bình đá lạnh và thêm vào NaH (60 % phân tán trong dầu khoáng, 39,6 mg, 0,990 mmol). Khuấy hỗn hợp trong bình đá lạnh trong 10 phút. Thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat trong DMF (Ví dụ 1, Bước C, 1,0 mL, 0,30 M, 0,30 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình đá lạnh trong 40 phút. Thêm dung dịch chứa nước gồm NaOH (0,60 mL, 1,0 M, 0,60 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp trong bình dầu ở 60 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế (10-90 % CH_3CN-H_2O, 0,1 % TFA) để thu được hợp chất tiêu đề và muối axit trifloaxetic của nó (94,6 mg) ở dạng bột màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; m/z tìm được, 602,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, J = 4,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 5H), 4,05 (dd, J = 14,4, 1,3 Hz, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 250: Axit (*S)-3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



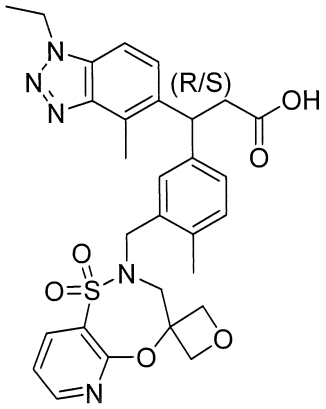
Hỗn hợp axit 3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối axit trifloaxetic của nó (Ví dụ 249, 92 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (36 mg, 44 %) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; m/z tìm được, 602,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (br s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 5,1, Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 6,86 (m, 4H), 4,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 251: Axit(*R)-3-(7-(Điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (34 mg, 42 %) từ hỗn hợp được tách riêng bằng SFC bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 250 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{29}F_2N_5O_6S$, 601,2; m/z tìm được, 602,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (br s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 5,1, Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 6,85 (m, 4H), 4,64 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,94 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 15,4, 10,4, Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

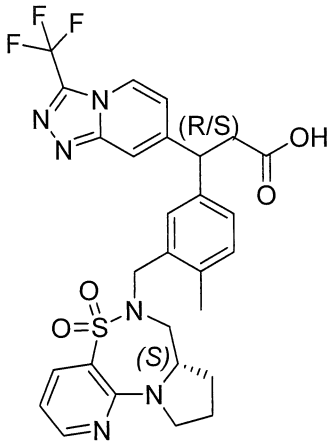
Ví dụ 252: Axit3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Thêm DMF (1,1 mL) vào hỗn hợp gồm 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59, 71 mg, 0,29 mmol) và natri hyđrua

(60 % phân tán trong dầu khoáng, 0,33 mmol) được làm lạnh đến 0 °C. Sau 10 phút, thêm vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (Chất trung gian 31, 90 mg, 0,23 mmol) trong DMF (0,45 mL) và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, thêm natri hyđrua bổ sung (15 mg) và để hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng HPLC pha đảo (axetonitril-nước chứa 0,05 % NH_4OH) để tạo hợp chất tiêu đề (14 mg, 11 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, 577,2; m/z tìm được, 578,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,58 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,49 - 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 253: Axit3-(3-(((*S*)-5,5--Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl (*E*)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat. Hỗn hợp chứa 7-bromo-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (Chất trung gian 110, 441 mg, 1,66 mmol), natri axetat (372 mg, 4,54 mmol), chất xúc tác của Herrmann (172 mg, 0,183 mmol), etyl acrylat (0,8 mL, 7,4 mmol) và DMA (7 mL) được đặt trong ống kín và được gia nhiệt ở 150 °C trong lò phản ứng vi sóng. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm vào etyl axetat và hỗn hợp được lọc qua đất điatomit. Thêm vào hexan và dung dịch hữu cơ được rửa tuần tự với nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng

$MgSO_4$, được lọc và kết hợp với lớp hữu cơ từ một phản ứng nhỏ, riêng biệt bắt đầu bằng 55 mg chứa 7-bromo-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin. Hỗn hợp các lớp hữu cơ được hấp thụ vào đất điatomit để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (407 mg, 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$, 285,1; m/z tìm được, 286,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 3H).

Bước B: Etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm tuần tự trietylamin (0,35 mL, 2,5 mmol) và $[Rh(COD)Cl]_2$ (55 mg, 0,11 mmol) vào bột nhào chứa etyl (*E*)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat (283 mg, 0,992 mmol) và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl axetat (Chất trung gian 20, 583 mg, 2,01 mmol) trong 1,4-đioxan (3 mL) và nước (1,5 mL). Bình phản ứng được gia nhiệt đến 95 °C. Sau 45 phút, thêm vào etyl axetat, hexan và dung dịch natri clorua chứa nước bán bão hòa. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và kết hợp với lớp hữu cơ từ một phản ứng nhỏ, riêng biệt bắt đầu với 100 mg etyl (*E*)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)acrylat. Thêm vào đất điatomit và bột nhào được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (408 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}F_3N_3O_4$, 449,2; m/z tìm được, 450,1 $[M+H]^+$.

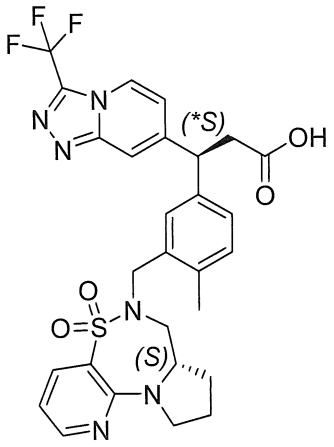
Bước C: Etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm kali cacbonat (304 mg, 2,2 mmol) vào dung dịch etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (390 mg, 0,868 mmol) trong etanol (7 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat, hexan và nước. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và sau đó được hấp thụ vào đất điatomit. Việc tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) đã tạo ra hợp chất tiêu đề (219 mg, 62 %) ở dạng bọt màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; m/z tìm được, 408,1 $[M+H]^+$.

Bước D: Etyl 3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,0725 mL, 0,363 mmol) vào

hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (100 mg, 0,245 mmol), (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 75, 89 mg, 0,37 mmol) và triphenyl phosphin (123 mg, 0,368 mmol) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, thêm vào đisopropyl azođicarboxyl bổ sung (0,0725 mL) và triphenyl phosphin (100 mg). Sau 20 phút, hỗn hợp được lọc qua đất điatomit và sau đó, phần lọc này được hấp thụ vào đất điatomit. Việc tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) đã tạo ra hợp chất tiêu đề (137 mg, 89 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$.

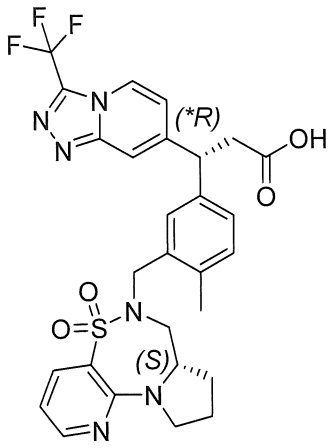
Bước E: Axit 3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (137 mg, 0,218 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (0,44 mL, 0,44 mmol) và THF (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch HCl chứa nước 1 M được thêm vào cho đến khi độ pH của hỗn hợp phản ứng là 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, đồng thời được tinh chế bằng HPLC pha đảo (axetonitril-nước chứa 0,05 % NH_4OH). Các phần cất tinh khiết thu được từ HPLC điều chế có tính bazơ được thu thập, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, điều chỉnh độ pH 3-4 bằng dung dịch HCl chứa nước 1 M, sau đó được tách chiết bằng điclometan. Quá trình tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (47 mg, sản lượng 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,37 - 4,13 (m, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 2,88 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,02 - 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 1H).

Ví dụ 254: Axit (*S)-3-(3-(((S)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



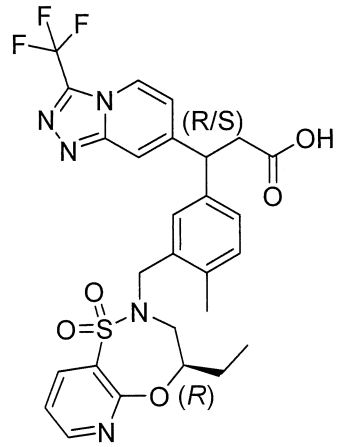
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 253, 47 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (18 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS: khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 600,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 1H).

Ví dụ 255: Axit (*R)-3-(3-(((S)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (20 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 254 được đặt ký hiệu (*R). MS: khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 600,2 $[M]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 1H).

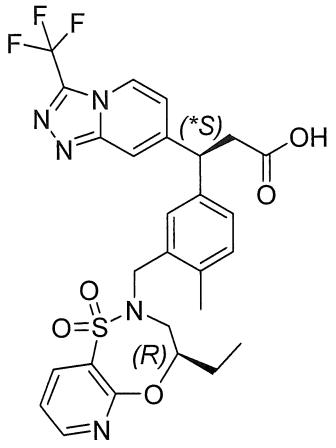
Ví dụ 256: Axit3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (118 mg, 77 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 253, trong đó (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91) được sử dụng thay cho (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-

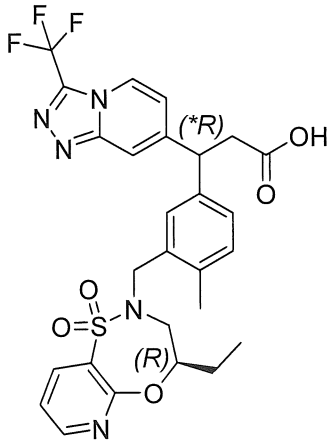
f]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit trong Bước D. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z tìm được, 590,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,45 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,60 - 1,31 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 3H).

Ví dụ 257: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



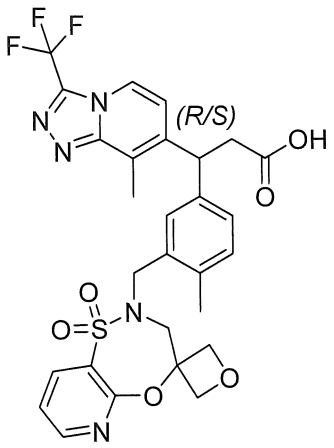
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 256) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: CO_2 60 %, MeOH 40 %) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (47 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS: khối lượng được tính cho $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z tìm được, 589,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,45 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,86 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 3H).

Ví dụ 258: Axit (*R)-3-(3-(((R)-4-Etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2H-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



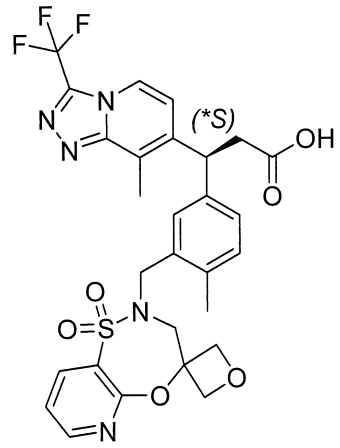
Đồng phân rửa giải thứ hai (47 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 257 đã được đặt ký hiệu (*R). MS: khối lượng được tính cho $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z tìm được, 589,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,45 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,78 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,27 - 1,13 (m, 1H), 0,85 - 0,76 (m, 3H).

Ví dụ 259: Axit 3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (86 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 618,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 6H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 5H), 2,20 (s, 3H).

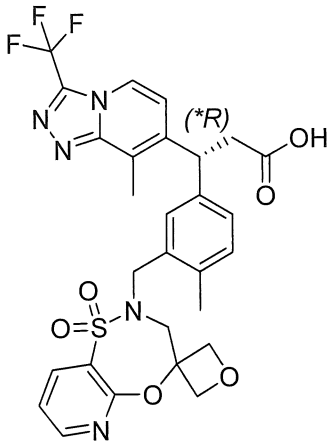
Ví dụ 260: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

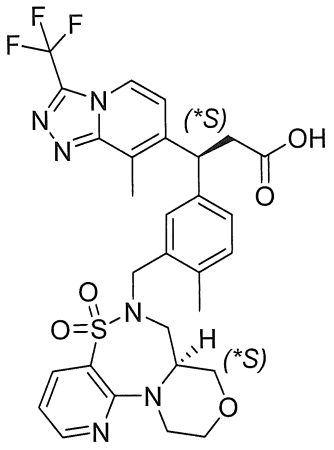
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 259, 80 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Pha động: 65 % CO_2, 30 % *i*PrOH) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (37 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 618,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 6H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ví dụ 261: Axit (**R*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



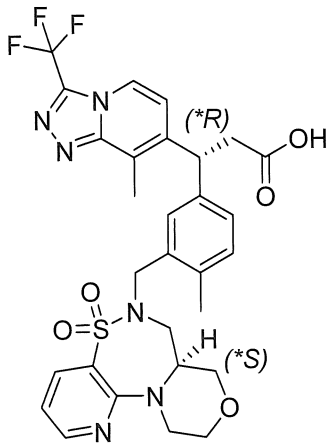
Đồng phân rửa giải thứ hai (39 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 260 được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 618,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,58 (m, 1H), 8,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 6H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,72 - 2,69 (m, 5H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 262: Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



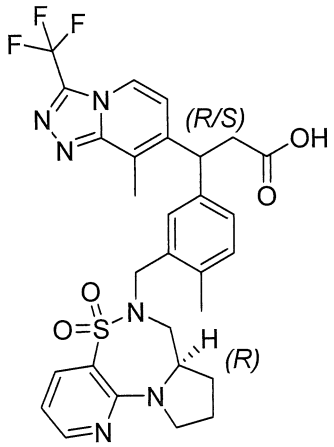
Hợp chất tiêu đề (49 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 13) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và các điều kiện tách SFC bất đối xứng sau trong Bước B: pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm động: 50 % CO_2, 50 % EtOH. Hợp chất tiêu đề là đồng phân rửa giải thứ nhất và được đặt ký hiệu (**S, *S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z tìm được, 631,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 - 8,33 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 3H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ví dụ 263: Axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (45 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 262 được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z tìm được, 631,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,32 (m, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 3,62 - 3,41 (m, 4H), 3,24 - 3,08 (m, 3H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

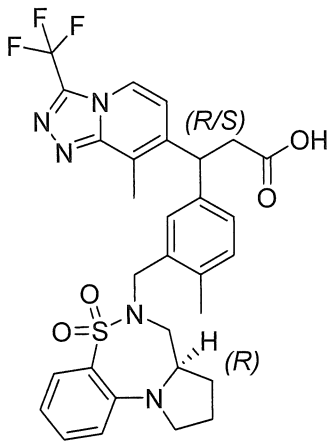
Ví dụ 264: Axit -(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (92 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho

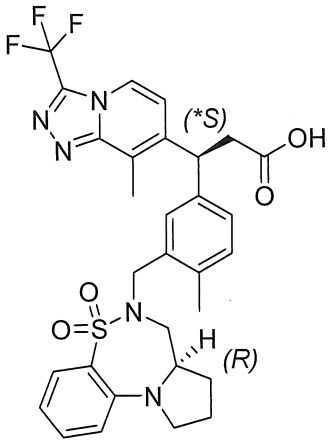
$C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,41 - 4,12 (m, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,18 - 2,86 (m, 4H), 2,78 - 2,69 (m, 3H), 2,26 - 2,19 (m, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 1H).

Ví dụ 265: Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



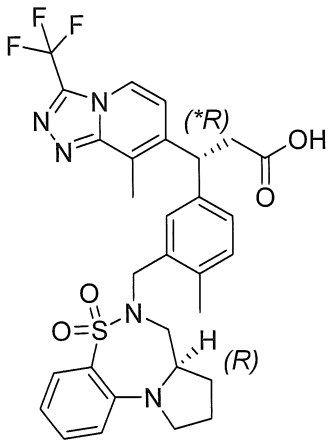
Hợp chất tiêu đề (109 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 83) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z tìm được, 614,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,41 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 7,07 - 6,93 (m, 2H), 4,89 - 4,76 (m, 1H), 4,27 - 3,88 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 3H), 1,98 - 1,52 (m, 3H), 1,36 (s, 1H).

Ví dụ 266: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



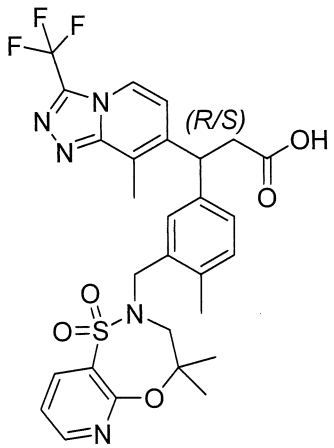
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 265, 98 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (39 mg) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z tìm được, 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 4,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 - 3,99 (m, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,75 - 1,53 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 267: Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 266 được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z tìm được, 614,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,91 - 1,63 (m, 3H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

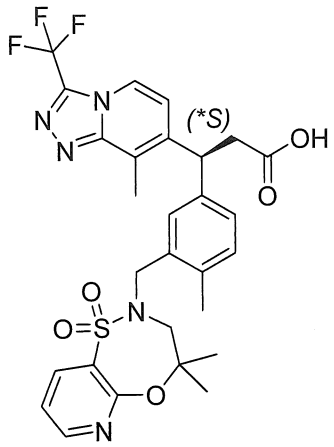
Ví dụ 268: Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (118 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 82) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-

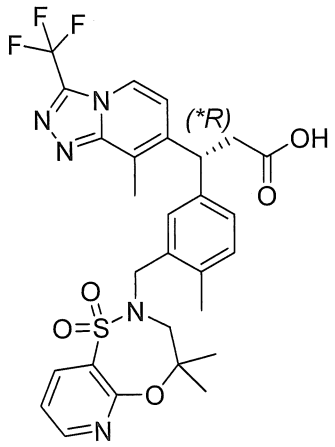
b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 3,68 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,14 - 1,05 (m, 6H).

Ví dụ 269: Axit (**S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



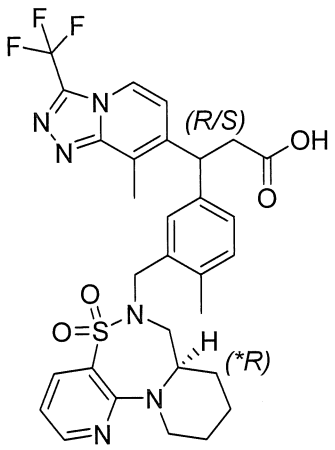
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 268, 100 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (49 mg) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 3,65 - 3,41 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,18 - 1,04 (m, 6H).

Ví dụ 270: Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



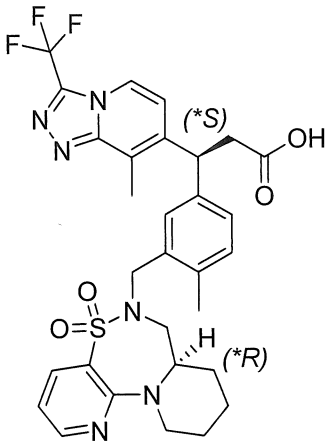
Đồng phân rửa giải thứ hai (48 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 269 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z tìm được, 604,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 2H), 3,65 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 6H).

Ví dụ 271: Axit 3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



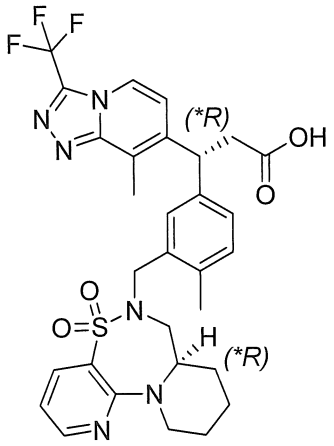
Hợp chất tiêu đề (139 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,37 - 4,12 (m, 3H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,29 - 3,02 (m, 5H), 2,78 - 2,69 (m, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 3H), 1,61 - 1,18 (m, 6H).

Ví dụ 272: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



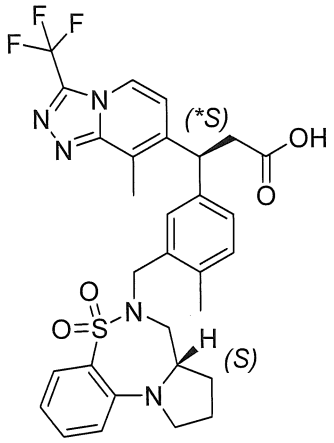
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 271, 121 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IA 2 x 15 cm, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (56 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,34 - 7,13 (m, 4H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,01 (m, 2H), 3,25 - 3,00 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,58 - 1,03 (m, 6H).

Ví dụ 273: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



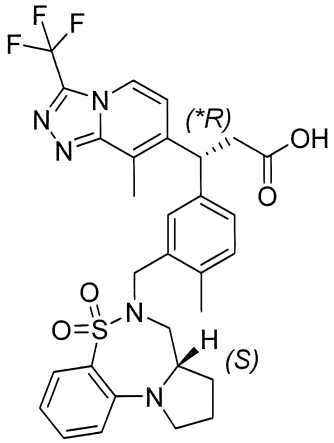
Đồng phân rửa giải thứ hai (55 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 272 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,60 - 1,18 (m, 6H).

Ví dụ 274: Axit (*S)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



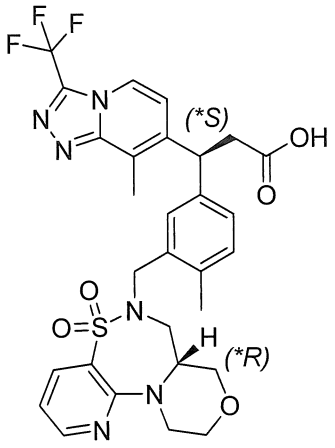
Hợp chất tiêu đề (63 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*S*), -6,7,7a,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 84) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và sử dụng SFC bất đối xứng với pha động đẳng dòng của 60 % CO_2 và 40 % MeOH. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z tìm được, 614,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,21–7,13 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,86–4,76 (m, 1H), 4,26–3,88 (m, 3H), 3,29–3,22 (m, 2H trùng với nước), 3,14–3,03 (m, 2H), 3,01–2,87 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90–1,63 (m, 3H), 1,40–1,32 (m, 1H).

Ví dụ 275: Axit (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (62 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 274 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z tìm được, 614,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 1H), 7,22–7,11 (m, 3H), 7,03–6,93 (m, 2H), 4,87–4,80 (m, 1H), 4,23–3,99 (m, 3H), 3,29–3,24 (m, 2H), 3,13–2,94 (m, 3H), 2,91– 2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98–1,87 (m, 1H), 1,73–1,53 (m, 2H), 1,40–1,33 (m, 1H).

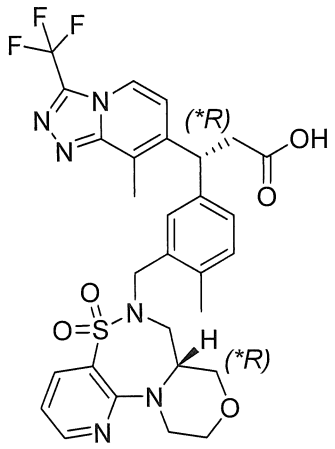
Ví dụ 276: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (42 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*R)-6,7,7*a*,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 14) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và các điều kiện SFC bất đối xứng sau trong Bước B: pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z tìm được, 631,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 8,41–8,31 (m, 2H), 8,06–7,99 (m, 1H), 7,33–7,23 (m, 2H), 7,20–7,11 (m, 2H), 7,02–6,94 (m, 1H), 4,90–4,79 (m, 1H),

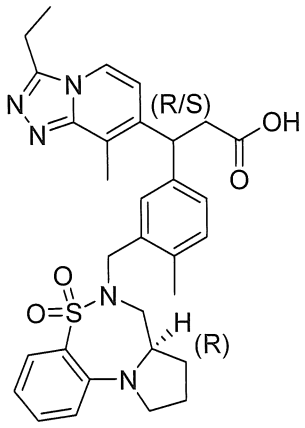
4,39–4,27 (m, 2H), 4,26–4,17 (m, 1H), 4,15–4,04 (m, 1H), 3,62–3,39 (m, 5H), 3,26–3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ 277: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (62 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 276 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z tìm được, 631,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,42–8,32 (m, 2H), 8,05–7,98 (m, 1H), 7,31–7,12 (m, 4H), 7,01–6,94 (m, 1H), 4,83–4,75 (m, 1H), 4,36–4,21 (m, 3H), 4,20–4,10 (m, 1H), 3,84–3,75 (m, 1H), 3,65–3,54 (m, 2H), 3,53–3,38 (m, 2H), 3,29–3,05 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ví dụ 278: Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp gồm etyl (*E*)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)acrylat (Chất trung gian 112, 248 mg, 0,956 mmol), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl axetat (Chất trung gian 20, 834 mg, 2,87 mmol), dung dịch kali hyđroxit chứa nước 1 M (1,2 mL, 1,2 mmol) và $[Rh(COD)Cl]_2$ trong đioxan (5,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được hấp thụ vào đất điatomit để tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}N_3O_4$, 423,2; m/z tìm được, 424,2 $[M+H]^+$.

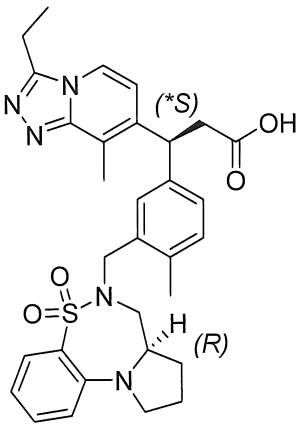
Bước B: Etyl 3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(axetoxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (279 mg, 0,659 mmol) và kali cacbonat (390 mg, 2,82 mmol) trong etanol (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp đã được tách riêng. Các chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được hấp thụ vào đất điatomit để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (điclometan-metanol) để tạo hợp chất tiêu đề (178 mg, 71 %) - được đưa vào bước tiếp theo mà không cần mô tả đặc tính hơn nữa. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; m/z tìm được, 382,2 $[M+H]^+$. Ngoài ra, hợp chất tiêu đề có thể được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Bước A ở trên, bằng cách sử dụng axit (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic, thay cho axetat 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl, và trietyl amin thay cho kali hyđroxit là bazơ.

Bước C: Etyl 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (176 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, Bước A bằng cách sử dụng (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 83) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit, và sử dụng etyl 3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat thay cho etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{39}N_5O_4S$, 601,3; m/z tìm được, 602,3 $[M+H]^+$.

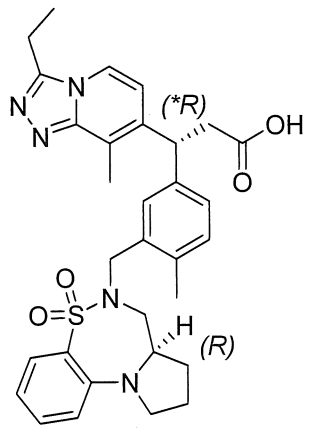
Bước D: Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (132 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, Bước B bằng cách sử dụng etyl 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat thay cho etyl 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z tìm được, 574,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,15 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77–7,66 (m, 1H), 7,50–7,39 (m, 1H), 7,28–7,22 (m, 1H), 7,22–7,17 (m, 1H), 7,17–7,11 (m, 1H), 7,07–6,93 (m, 2H), 6,87–6,80 (m, 1H), 4,82–4,68 (m, 1H), 4,27–3,92 (m, 3H), 3,12–2,82 (m, 6H), 2,66–2,56 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,97–1,50 (m, 3H), 1,42–1,26 (m, 4H), 3,30–3,23 (m, 2H).

Ví dụ 279: Axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



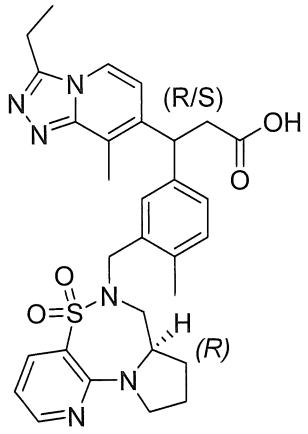
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 278, 126 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: LUX-CEL-4, 2 x 25 cm; pha động: 40 % metanol, 10 % axetonitril, 50 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (61 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73–7,69 (m, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,26–7,18 (m, 2H), 7,15–7,11 (m, 1H), 7,03–6,93 (m, 2H), 6,81–6,77 (m, 1H), 4,80–4,71 (m, 1H), 4,24–4,00 (m, 3H), 3,29–3,20 (m, 2H), 3,10–2,79 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99–1,85 (m, 1H), 1,72–1,52 (m, 2H), 1,39–1,27 (m, 4H).

Ví dụ 280: Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



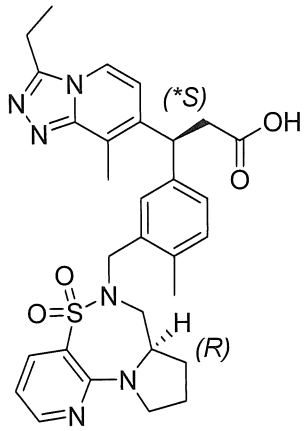
Đồng phân rửa giải thứ hai (63 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 279 được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75–7,69 (m, 1H), 7,49–7,42 (m, 1H), 7,26–7,09 (m, 3H), 7,05–6,94 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,79–4,67 (m, 1H), 4,23–3,88 (m, 3H), 3,28–3,17 (m, 2H), 3,08–2,86 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93–1,60 (m, 3H), 1,38–1,26 (m, 4H).

Ví dụ 281: Axit 3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



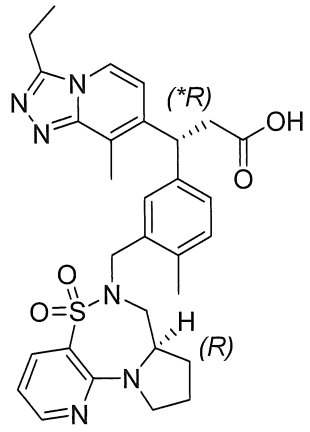
Hợp chất tiêu đề (50 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 278, sử dụng (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) thay cho (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit trong Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37–12,13 (s, 1H), 8,37–8,33 (m, 1H), 8,18–8,12 (m, 1H), 8,04–7,99 (m, 1H), 7,28–7,18 (m, 2H), 7,16–7,12 (m, 1H), 6,95–6,90 (m, 1H), 6,90–6,78 (m, 1H), 4,79–4,68 (m, 1H), 4,40–4,12 (m, 3H), 3,68–3,55 (m, 1H), 3,55 –3,44 (m, 1H), 3,16–2,88 (m, 6H), 2,65–2,58 (m, 3H), 2,24–2,17 (m, 3H), 2,01–1,82 (m, 1H), 1,77–1,55 (m, 2H), 1,47–1,37 (m, 1H), 1,35–1,27 (m, 3H).

Ví dụ 282: Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



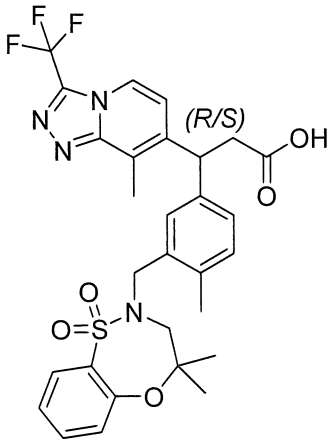
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 281, 45 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; pha động: 50 % metanol, 50 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (23 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03–7,97 (m, 1H), 7,25–7,17 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,78–4,71 (m, 1H), 4,39–4,24 (m, 2H), 4,18–4,11 (m, 1H), 3,64–3,53 (m, 1H), 3,53–3,45 (m, 1H), 3,16–3,07 (m, 1H), 3,07–2,88 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 1,72–1,52 (m, 2H), 1,41 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,35–1,27 (m, 3H);

Ví dụ 283: Axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (22 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 282 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36–8,32 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95–6,90 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,78–4,68 (m, 1H), 4,31–4,14 (m, 3H), 3,67–3,56 (m, 1H), 3,51–3,43 (m, 1H), 3,12–2,86 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,92– 1,81 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,35–1,26 (m, 3H).

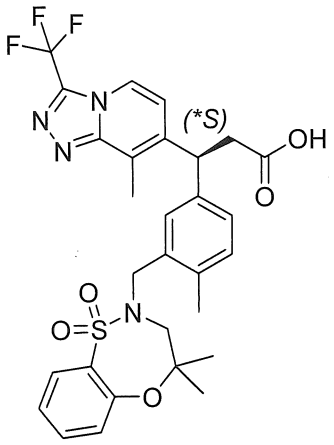
Ví dụ 284: Axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (132 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 81) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]

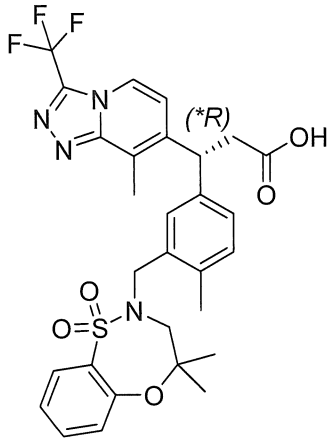
1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72–7,65 (m, 1H), 7,61–7,53 (m, 1H), 7,32–7,10 (m, 6H), 4,88–4,79 (m, 1H), 4,46–4,28 (m, 2H), 3,53–3,32 (m, 2H), 3,20–3,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,12–0,96 (m, 6H).

Ví dụ 285: Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



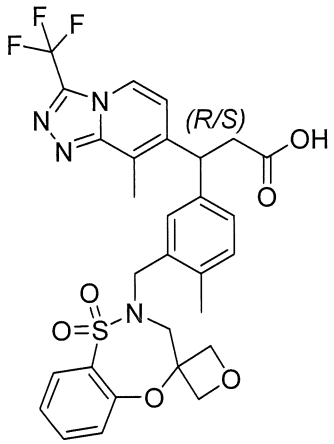
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 284, 98 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; pha động: 45 % etanol, 55 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (39 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,60–7,53 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 7,26–7,20 (m, 2H), 7,20–7,10 (m, 3H), 4,88–4,81 (m, 1H), 4,44–4,29 (m, 2H), 3,55–3,33 (m, 2H), 3,17–3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,12–0,99 (m, 6H).

Ví dụ 286: Axit (*R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



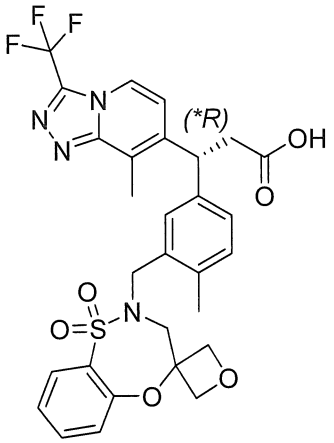
Đồng phân rửa giải thứ hai (43 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 285 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,59–7,54 (m, 1H), 7,31–7,27 (m, 1H), 7,26–7,10 (m, 5H), 4,87–4,82 (m, 1H), 4,44–4,29 (m, 2H), 3,53–3,33 (m, 2H), 3,16–3,04 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Ví dụ 287: Axit 3-(3-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (96 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z tìm được, 617,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78–7,73 (m, 1H), 7,72–7,66 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43–7,36 (m, 1H), 7,31–7,25 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 4,87–4,80 (m, 1H), 4,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,27–4,14 (m, 3H), 3,76–3,62 (m, 2H), 3,16–3,07 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

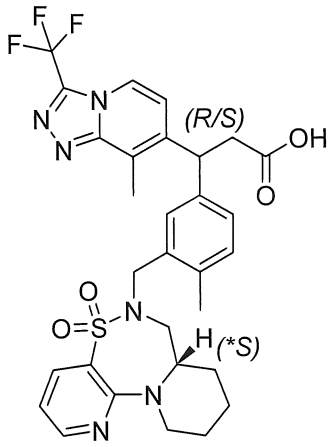
Ví dụ 288: Axit (**R*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 287, 89 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm; pha động: 45 % etanol, 55 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (43 mg) là Ví dụ 26 được đặt ký hiệu (**S*). Đồng phân rửa giải thứ hai được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z tìm được, 617,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,71–7,66 (m, 1H), 7,50–7,46 (m, 1H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19–

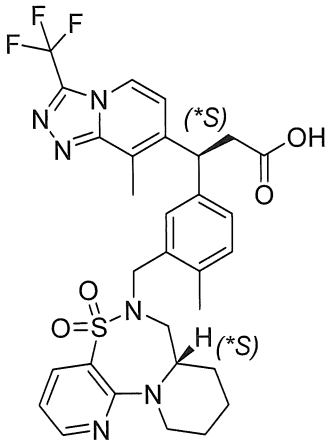
7,13 (m, 2H), 4,87–4,79 (m, 1H), 4,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27–4,15 (m, 3H), 3,74 –3,63 (m, 2H), 3,16–3,05 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 289: Axit3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



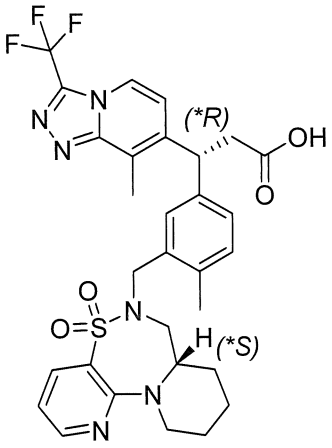
Hợp chất tiêu đề (171 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*S)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,44–8,39 (m, 1H), 8,33–8,29 (m, 1H), 8,00–7,95 (m, 1H), 7,33–7,27 (m, 1H), 7,24–7,14 (m, 3H), 6,94–6,89 (m, 1H), 4,89–4,77 (m, 1H), 4,36–4,14 (m, 3H), 4,09–4,01 (m, 1H), 3,29–3,02 (m, 5H), 2,78–2,70 (m, 3H), 2,20–2,12 (m, 3H), 1,62–1,09 (m, 6H).

Ví dụ 290: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



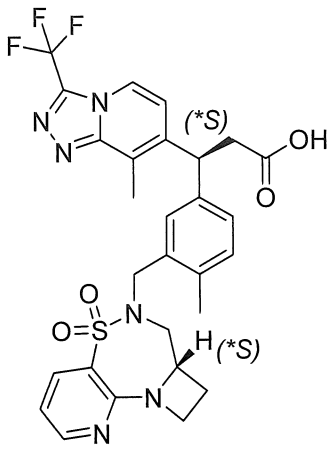
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 289, 117 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK IA 2 x 25 cm; pha động: 40 % metanol, 60 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (54 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,47–8,39 (m, 1H), 8,34–8,27 (m, 1H), 8,01–7,94 (m, 1H), 7,34–7,26 (m, 1H), 7,26–7,11 (m, 3H), 6,95–6,88 (m, 1H), 4,82 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30–4,14 (m, 3H), 4,10–3,99 (m, 1H), 3,30–3,18 (m, 1H), 3,15–3,00 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,64–1,13 (m, 6H).

Ví dụ 291: Axit(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (59 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 290 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,33–8,28 (m, 1H), 8,00–7,95 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19–7,13 (m, 2H), 6,94–6,89 (m, 1H), 4,91–4,77 (m, 1H), 4,38–4,21 (m, 2H), 4,19–4,01 (m, 2H), 3,25–2,99 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,58–1,04 (m, 6H).

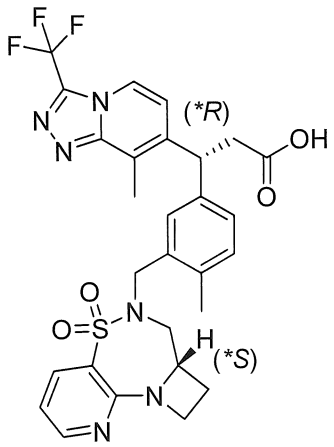
Ví dụ 292: Axit(*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (93 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*S*)-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 113) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và các điều kiện SFC bất đối xứng sau đây sau Bước B: pha tĩnh: Chiracel OD-H 5 μm 250 x 20 mm, pha động: 50 % CO2, 50 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58–12,14 (s, 1H), 8,42–8,37 (m, 2H), 8,02–7,98 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,34–7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27– 7,23 (m, 1H), 7,21–7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17–7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02–6,98 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 4,86–4,78 (m, 1H), 4,55–4,46 (m, 1H), 4,46–4,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,17–4,09 (m, 1H), 4,09–4,01 (d, J =

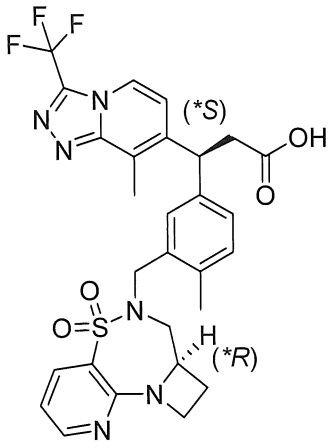
14,4 Hz, 1H), 3,68–3,61 (m, 1H), 3,60–3,53 (m, 1H), 3,14–3,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,95–2,88 (m, 1H), 2,76–2,71 (s, 3H), 2,28–2,23 (s, 3H), 2,21–2,11 (m, 1H), 2,10–2,02 (m, 1H).

Ví dụ 293: Axit(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



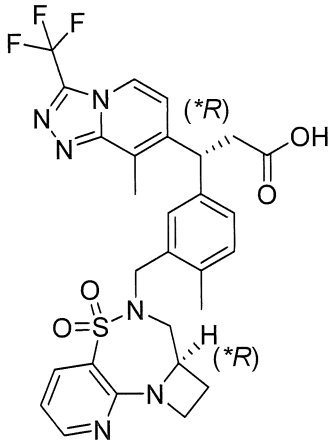
Đồng phân rửa giải thứ hai (94 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 292 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49–12,17 (s, 1H), 8,41–8,37 (m, 2H), 8,02–7,98 (m, 1H), 7,33–7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26–7,22 (m, 1H), 7,18–7,13 (m, 2H), 7,02–6,98 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,85–4,77 (m, 1H), 4,50–4,39 (m, 2H), 4,15–4,06 (m, 1H), 4,06–4,01 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,66–3,52 (m, 2H), 3,17–3,02 (m, 2H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,76–2,71 (s, 3H), 2,28–2,23 (s, 3H), 2,18–2,08 (m, 1H), 1,98–1,90 (m, 1H).

Ví dụ 294: Axit(*S)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



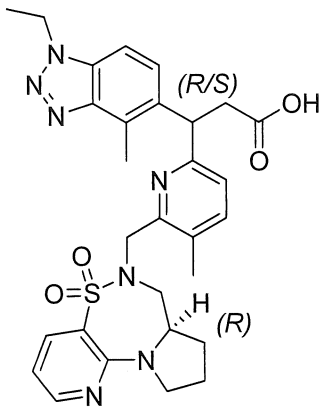
Hợp chất tiêu đề (101 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*R)-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 114) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và các điều kiện SFC bất đối xứng như được mô tả trong Ví dụ 292 để thu được hai đồng phân không đối quang sau Bước B. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,41–8,37 (m, 2H), 8,02–7,98 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 7,17–7,14 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,85–4,78 (m, 1H), 4,50–4,40 (m, 2H), 4,15–4,06 (m, 1H), 4,04 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,66–3,53 (m, 2H), 3,17–3,03 (m, 2H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 –2,08 (m, 1H), 1,98–1,90 (m, 1H).

Ví dụ 295: Axit(*R)-3-(3-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (103 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 294 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,42–8,37 (m, 2H), 8,01–7,98 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27–7,23 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02–6,97 (m, 1H), 4,85–4,78 (m, 1H), 4,53–4,45 (m, 1H), 4,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,16–4,09 (m, 1H), 4,05 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69–3,61 (m, 1H), 3,61–3,52 (m, 1H), 3,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,95–2,88 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21–2,10 (m, 1H), 2,08–2,02 (m, 1H).

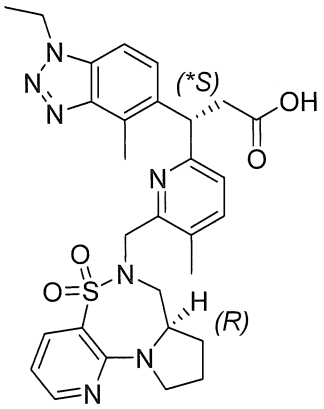
Ví dụ 296: Axit3-(6-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (92 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 7, sử dụng (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4) thay cho 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit, etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-etylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 115) thay cho etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat, và đi-tert-butyl azođicacboxylat thay cho đisopropyl azođicacboxylat trong Bước A. MS(ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; m/z tìm được, 576,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18–11,99 (s, 1H), 8,35–8,32 (m, 1H), 8,03–7,99 (m, 1H), 7,59–7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,22–

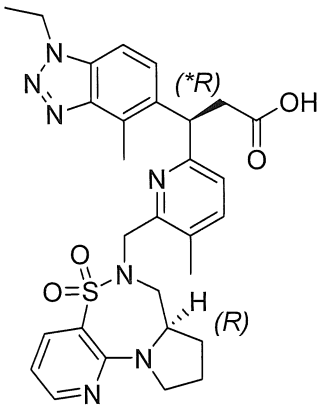
7,14 (dd, J = 17,9, 7,8 Hz, 1H), 6,93–6,87 (m, 1H), 4,99–4,89 (m, 1H), 4,72–4,59 (m, 2H), 4,54–4,39 (m, 2H), 4,36–4,23 (m, 1H), 3,69–3,47 (m, 2H), 3,46–3,35 (m, 1H), 3,33–3,20 (m, 2H), 2,99–2,87 (m, 1H), 2,87–2,80 (m, 3H), 2,27–2,17 (m, 3H), 2,10–1,94 (m, 1H), 1,93–1,84 (m, 1H), 1,84–1,73 (m, 1H), 1,57–1,38 (m, 4H).

Ví dụ 297: Axit (*S)-3-(6-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



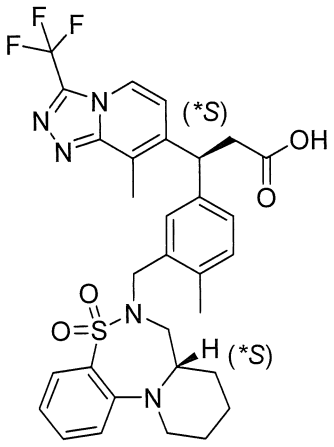
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 296, 68 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 2 x 25 cm; pha động: 35 % etanol, 65 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (28 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; m/z tìm được, 576,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41–11,82 (m, 1H), 8,35–8,31 (m, 1H), 8,03–7,98 (m, 1H), 7,58–7,54 (m, 1H), 7,51–7,47 (m, 1H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,22–7,17 (m, 1H), 6,92–6,87 (m, 1H), 4,97–4,90 (m, 1H), 4,69–4,61 (m, 2H), 4,51–4,40 (m, 2H), 4,30 –4,23 (m, 1H), 3,64–3,47 (m, 2H), 3,29–3,20 (m, 3H), 2,97–2,88 (m, 1H), 2,86–2,79 (m, 3H), 2,25–2,20 (m, 3H), 2,06–1,93 (m, 1H), 1,84–1,71 (m, 2H), 1,49–1,36 (m, 4H).

Ví dụ 298: Axit(*R)-3-(6-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (31 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 297 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{33}N_7O_4S$, 575,2; m/z tìm được, 576,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36–8,31 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,04–7,99 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,57–7,53 (m, 1H), 7,49–7,41 (m, 2H), 7,18–7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93–6,88 (m, 1H), 4,98–4,91 (m, 1H), 4,70–4,60 (m, 2H), 4,50–4,38 (m, 2H), 4,36–4,27 (m, 1H), 3,67–3,57 (m, 1H), 3,57–3,47 (m, 1H), 3,44–3,32 (m, 3H), 2,93–2,80 (m, 4H), 2,25–2,17 (s, 3H), 2,10–1,94 (m, 1H), 1,92–1,82 (m, 2H), 1,57–1,41 (m, 4H).

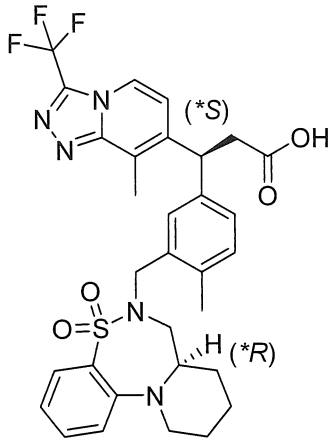
Ví dụ 299: Axit(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (113 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*S)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin

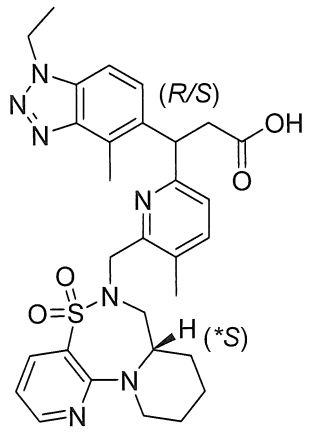
5,5-đioxit (Chất trung gian 76) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS(ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; m/z tìm được, 628,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51–12,16 (s, 1H), 8,42–8,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,71–7,66 (m, 1H), 7,52–7,45 (m, 1H), 7,33–7,27 (m, 1H), 7,27–7,08 (m, 5H), 4,85–4,77 (m, 1H), 4,42–4,31 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,05–3,95 (m, 1H), 3,71–3,58 (m, 1H), 3,48–3,38 (m, 1H), 3,27–3,02 (m, 4H), 2,77–2,71 (s, 3H), 2,65–2,52 (m, 1H), 2,27–2,20 (s, 3H), 1,72–1,36 (m, 3H), 1,36–0,97 (m, 3H).

Ví dụ 300: Axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



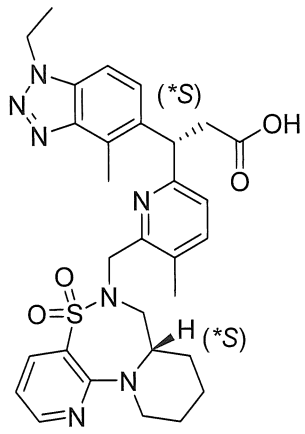
Hợp chất tiêu đề (107 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (**R*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 116) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS(ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; m/z tìm được, 628,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36–12,27 (s, 1H), 8,43–8,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,70–7,64 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,32– 7,27 (m, 1H), 7,26–7,14 (m, 4H), 7,12–7,05 (m, 1H), 4,87–4,76 (m, 1H), 4,34–4,24 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,17– 4,03 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,84–3,67 (s, 1H), 3,41–3,24 (m, 1H), 3,24–3,05 (m, 3H), 2,76–2,71 (s, 4H), 2,27– 2,20 (s, 3H), 1,66–1,42 (m, 1H), 1,34–1,10 (m, 6H).

Ví dụ 301: Axit3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



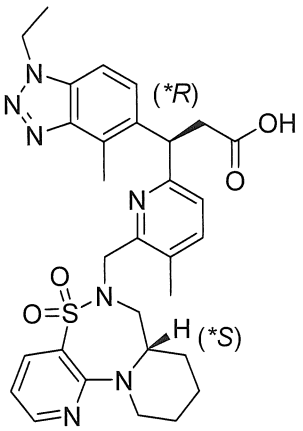
Hợp chất tiêu đề (108 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 296, sử dụng (*S)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2) thay cho (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35–8,29 (m, 1H), 8,09–8,03 (m, 1H), 7,45–7,37 (dd, J = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 7,32–7,25 (m, 1H), 7,24–7,17 (m, 1H), 6,95–6,81 (m, 2H), 5,11–4,99 (m, 1H), 4,79–4,53 (m, 4H), 4,44–4,27 (m, 2H), 3,71–3,29 (m, 4H), 3,11–2,93 (m, 1H), 2,93–2,88 (m, 3H), 2,39–2,31 (m, 3H), 1,87–1,48 (m, 9H).

Ví dụ 302: Axit (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



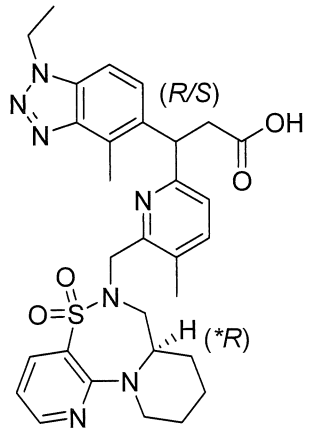
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 301, 99 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 3 x 25 cm; pha động: 45 % metanol, 55 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (44 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,33–8,29 (m, 1H), 8,00–7,96 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93–6,90 (m, 1H), 5,02–4,92 (m, 1H), 4,70–4,62 (m, 2H), 4,53 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,47–4,39 (m, 1H), 4,29 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,24–4,15 (m, 1H), 3,73–3,63 (m, 1H), 3,44–3,25 (m, 3H, trùng với nước), 2,93 (dd, J = 16,3, 7,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,76–1,55 (m, 3H), 1,51–1,41 (m, 6H).

Ví dụ 303: Axit(*R)-3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (44 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 302 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,32–8,29 (m, 1H), 8,00–7,95 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93–6,89 (m, 1H), 5,01–4,91 (m, 1H), 4,70–4,61 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,43–4,35 (m, 1H), 4,25–4,15 (m, 2H), 3,56–3,47 (m, 1H), 3,38–3,21 (m, 2H), 3,17– 3,11 (m, 1H), 3,03–2,94 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,68–1,51 (m, 3H), 1,48–1,41 (m, 3H), 1,34– 1,16 (m, 3H).

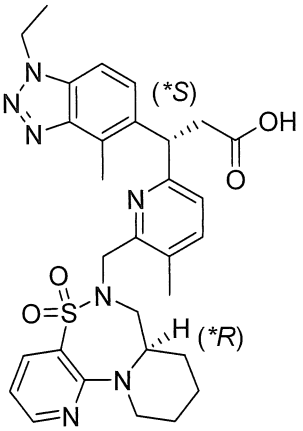
Ví dụ 304: Axit3-(6-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (96 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 301, sử dụng (*R)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-

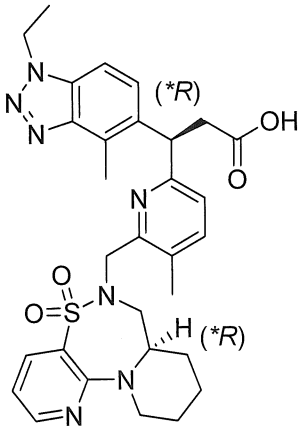
f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3) thay cho (**S*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35–8,29 (m, 1H), 8,08–8,04 (m, 1H), 7,45–7,37 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 1H), 7,24–7,17 (m, 1H), 6,95–6,81 (m, 2H), 5,10–4,99 (m, 1H), 4,76–4,53 (m, 4H), 4,42–4,27 (m, 2H), 3,72–3,29 (m, 4H), 3,10–2,95 (m, 1H), 2,93 –2,87 (m, 3H), 2,40–2,31 (m, 3H), 1,87–1,45 (m, 9H).

Ví dụ 305: Axit (**S*)-3-(6-(((**R*)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



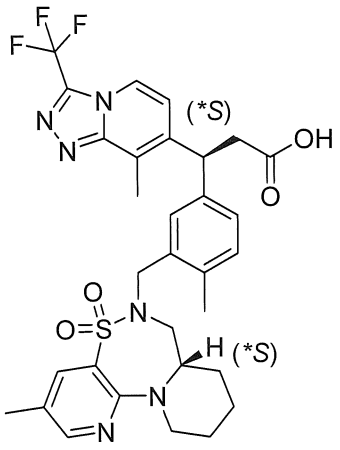
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (Ví dụ 304, 89 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 3 x 25 cm; pha động: 45 % etanol, 55 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (40 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,32–8,29 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53–7,50 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93–6,89 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,68–4,61 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,44–4,36 (m, 1H), 4,25–4,14 (m, 2H), 3,55–3,46 (m, 1H), 3,29–3,20 (m, 2H), 3,18–3,11 (m, 1H), 3,04–2,95 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,68–1,50 (m, 3H), 1,47–1,42 (m, 3H), 1,33–1,16 (m, 3H).

Ví dụ 306: Axit(*R)-3-(6-(((*R)-5,5-Đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.



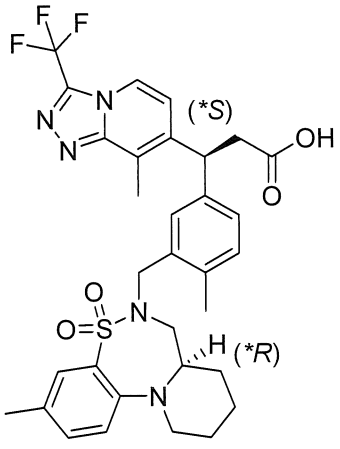
Đồng phân rửa giải thứ hai (42 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 305 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{35}N_7O_4S$, 589,2; m/z tìm được, 590,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,34–8,29 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,01–4,95 (m, 1H), 4,69–4,63 (m, 2H), 4,53 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,47–4,40 (m, 1H), 4,29 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,23–4,17 (m, 1H), 3,73–3,63 (m, 1H), 3,44–3,34 (m, 3H), 2,97–2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,76–1,56 (m, 3H), 1,52–1,39 (m, 6H).

Ví dụ 307: Axit(*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



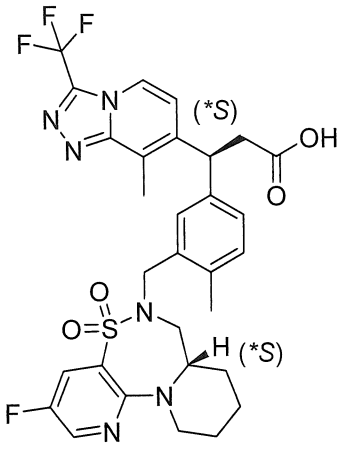
Hợp chất tiêu đề (82 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*S)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 77) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z tìm được, 643,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17–8,11 (m, 1H), 8,03–7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89–7,85 (m, 1H), 7,21–7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16–7,11 (m, 1H), 7,08–7,03 (m, 1H), 6,91–6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97–4,90 (m, 1H), 4,51–4,37 (m, 2H), 4,30–4,22 (m, 1H), 4,22–4,11 (m, 1H), 3,31–3,23 (m, 2H), 3,23–3,12 (m, 2H), 3,10–2,99 (m, 1H), 2,87–2,78 (s, 3H), 2,28–2,26 (s, 3H), 2,26–2,24 (s, 3H), 1,79–0,78 (m, 6H).

Ví dụ 308: Axit (*S)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (142 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*R)-3-metyl-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 117) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A và etanol làm đồng dung môi trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z tìm được, 643,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16–8,10 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,90–7,84 (m, 1H), 7,19–7,11 (m, 2H), 7,10–7,04 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,99–4,92 (m, 1H), 4,48–4,39 (m, 2H), 4,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,18–4,10 (m, 1H), 3,23 –3,11 (m, 4H), 3,08–2,98 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,71–1,23 (m, 6H).

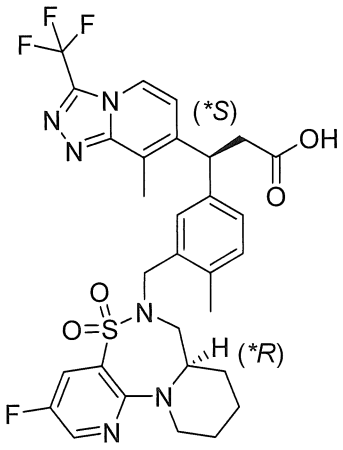
Ví dụ 309: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (181 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*S)-3-floro-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 78) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; m/z tìm được, 647,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82–7,78 (m, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16–7,12 (m, 1H), 7,09–7,05 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,98–4,90 (m, 1H), 4,52–4,38 (m, 2H), 4,25 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,21–4,11 (m, 1H), 3,32–

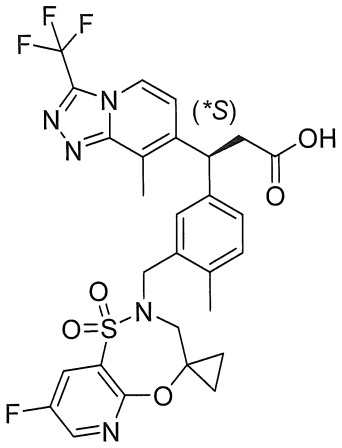
3,24 (m, 2H), 3,24–3,13 (m, 2H), 3,10–3,01 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,82–1,36 (m, 6H).

Ví dụ 310: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



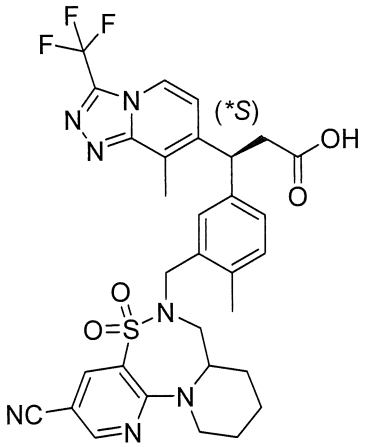
Hợp chất tiêu đề (250 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng (*R)-3-floro-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 79) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; m/z tìm được, 647,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83–7,78 (m, 1H), 7,18–7,13 (m, 2H), 7,12–7,07 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98–4,92 (m, 1H), 4,50–4,38 (m, 2H), 4,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,18–4,10 (m, 1H), 3,27–3,13 (m, 4H), 3,09–3,01 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,76–1,25 (m, 6H).

Ví dụ 311: Axit (*S)-3-(3-((8'-Fluoro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



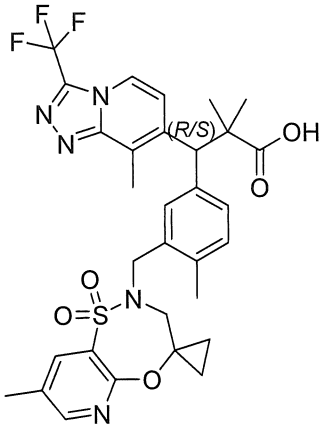
Hợp chất tiêu đề (68 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng 8'-floro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 80) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{25}F_4N_5O_5S$, 619,2; m/z tìm được, 620,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,03–7,98 (m, 2H), 7,17–7,10 (m, 2H), 7,07–7,02 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97–4,89 (m, 1H), 4,40–4,28 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,21–3,11 (m, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,23–1,10 (m, 2H), 0,62–0,48 (m, 2H).

Ví dụ 312: Axit (**S*)-3-(3-((3-Xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (934 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng 7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 9) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z tìm được, 654,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47–8,39 (m, 2H), 7,34–7,13 (m, 4H), 4,88–4,76 (m, 1H), 4,53–4,07 (m, 4H), 3,38–3,08 (m, 5H), 2,79–2,71 (m, 3H), 2,16–2,10 (m, 3H), 1,69–1,12 (m, 6H).

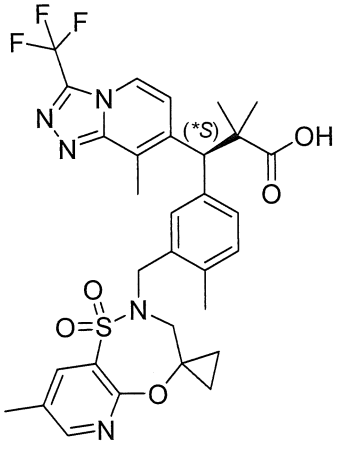
Ví dụ 313: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (204 mg, 0,865 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(trifluometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48, 222 mg, 0,51 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 162 mg, 0,672 mmol) và triphenylphosphin (204 mg, 0,768 mmol) trong THF (6,7 mL). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được nạp trực tiếp vào silica gel để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat – hexan) nhằm thu được hợp chất tiêu đề (352 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_5S$, 657,2; m/z tìm được, 658,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Metyl 2,2-đimetyl-3-[4-metyl-3-[(8-metyl-1,1-dioxo-spiro[3*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,1'-xyclopropan]-2-yl)metyl]phenyl]-3-[8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat (352 mg, 0,535 mmol) được hòa tan vào pyriđin (15 mL) và hỗn hợp được rửa sạch bằng argon. Thêm lithi iođua (291 mg, 2,17 mmol) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo có tính bazơ (C18, axetonitril-nước, 20 nM NH_4OH). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23–7,15 (m, 1H), 7,15–7,05 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,25–4,10 (m, 2H), 3,61–3,17 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,32–1,14 (m, 6H), 0,97–0,81 (m, 2H), 0,64–0,44 (m, 2H).

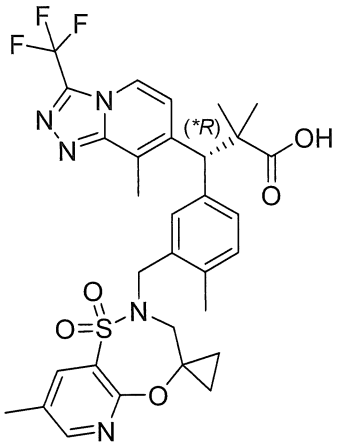
Ví dụ 314: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 313, 215 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IG 5 µm 2 x 25 cm; pha động:

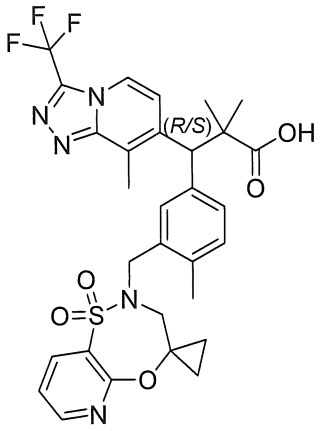
30 % etanol-DCM (4:1), 70 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (67 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z tìm được, 644,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23–7,17 (m, 1H), 7,17–7,07 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,26–4,11 (m, 2H), 3,65–3,36 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,97–0,81 (m, 2H), 0,63–0,45 (m, 2H).

Ví dụ 315: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



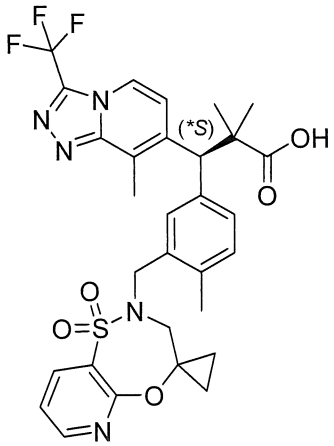
Đồng phân rửa giải thứ hai (70 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 314 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z tìm được, 644,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,34–8,29 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21–7,16 (m, 1H), 7,16–7,07 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,25–4,09 (m, 2H), 3,59–3,39 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,96–0,83 (m, 2H), 0,62–0,44 (m, 2H).

Ví dụ 316: Axit 3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (157 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 61, sử dụng 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5) thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54–8,50 (m, 1H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,53–7,48 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21–7,15 (m, 1H), 7,14–7,08 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,26–4,11 (m, 2H), 3,62–3,39 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,98–0,84 (m, 2H), 0,66–0,49 (m, 2H).

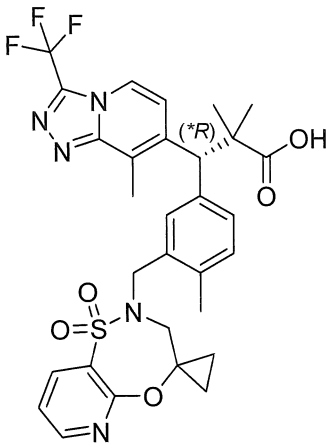
Ví dụ 317: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-

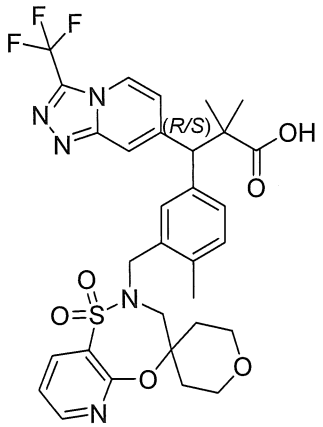
(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 316, 150 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IG 5 µm 2 x 25 cm; pha động: 30 % etanol-DCM (4:1), 70 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (22 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 8,54–8,50 (m, 1H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,54–7,48 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22–7,17 (m, 1H), 7,15–7,09 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,28–4,14 (m, 2H), 3,61–3,38 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,98–0,84 (m, 2H), 0,66–0,50 (m, 2H).

Ví dụ 318: Axit (**R*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (22 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 317 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54–8,48 (m, 1H), 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21–7,15 (m, 1H), 7,15–7,06 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,26–4,12 (m, 2H), 3,63–3,39 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,97–0,81 (m, 2H), 0,67–0,49 (m, 2H).

Ví dụ 319: Axit 3-(3-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

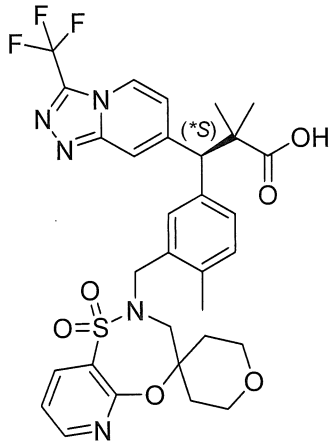


Bước A: Metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm 25 % dung dịch natri metoxit trong metanol (1 mL) vào dung dịch metyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((pivaloyloxy)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 122, 438 mg, 0,866 mmol) trong metanol (2 mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước và etyl axetat. Các lớp được tách riêng và các chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề là dầu hổ phách. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z tìm được, 422,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (150 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat thay cho (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36) được sử dụng thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,2 Hz,

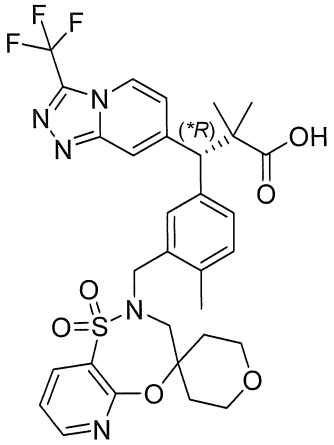
1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,98–7,94 (m, 1H), 7,45–7,41 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 7,19–7,14 (m, 1H), 7,04–7,00 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,82–3,71 (m, 2H), 3,63–3,33 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,56–1,42 (m, 4H), 1,30–1,22 (m, 6H).

Ví dụ 320: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



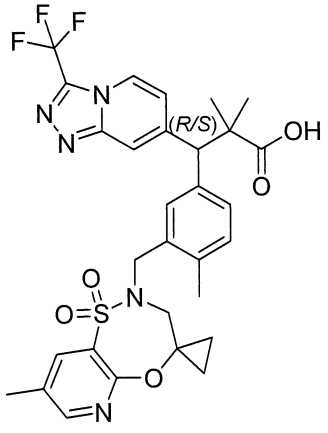
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 319, 146 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 2 x 25 cm; pha động: 45 % etanol, 55 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (63 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,56–8,51 (m, 1H), 8,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,19–8,13 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 7,17–7,13 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48–4,41 (m, 2H), 3,84–3,69 (m, 2H), 3,64–3,38 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,55–1,42 (m, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ví dụ 321: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (61 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 320 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 7,17–7,13 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48–4,42 (m, 2H), 3,84–3,70 (m, 2H), 3,66–3,33 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,55– 1,41 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

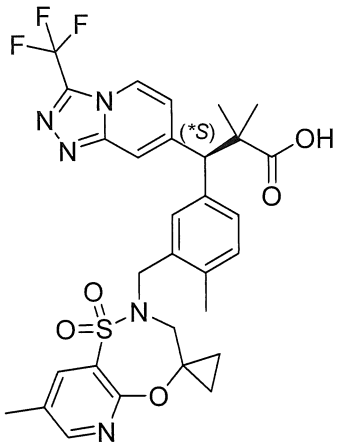
Ví dụ 322: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (186 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 26, sử dụng metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 319, Bước A) thay cho (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6) thay cho 2,3-đihyđrospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,35–8,30 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,26 –7,13 (m, 3H), 7,03–6,97 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,28–4,17 (m, 2H), 3,66–3,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,28–1,17 (m, 6H), 0,99–0,87 (m, 2H), 0,69–0,54 (m, 2H).

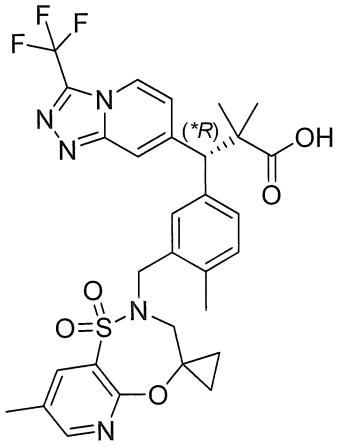
Ví dụ 323: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 322, 75 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 2 x 25 cm; pha động: 40 % etanol, 60 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (35 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,35–8,30 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,25–7,14 (m, 3H), 7,01–6,97

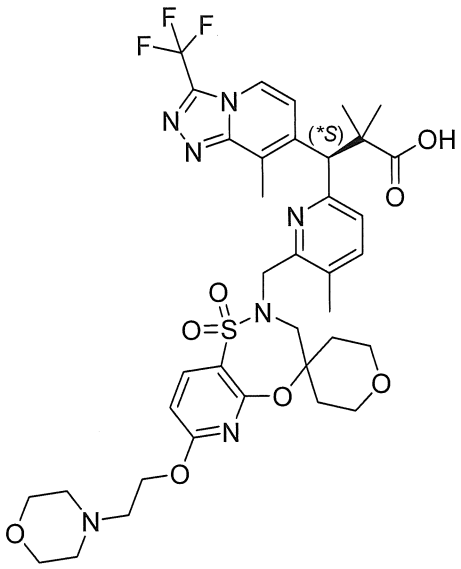
(m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,29–4,16 (m, 2H), 3,64–3,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,27–1,20 (m, 6H), 0,99–0,86 (m, 2H), 0,68–0,54 (m, 2H).

Ví dụ 324: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (31 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 323 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,34–8,29 (m, 1H), 8,11–8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,23–7,11 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,27–4,13 (m, 2H), 3,66–3,38 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,21 – 1,14 (m, 6H), 0,98–0,84 (m, 2H), 0,69–0,53 (m, 2H).

Ví dụ 325: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

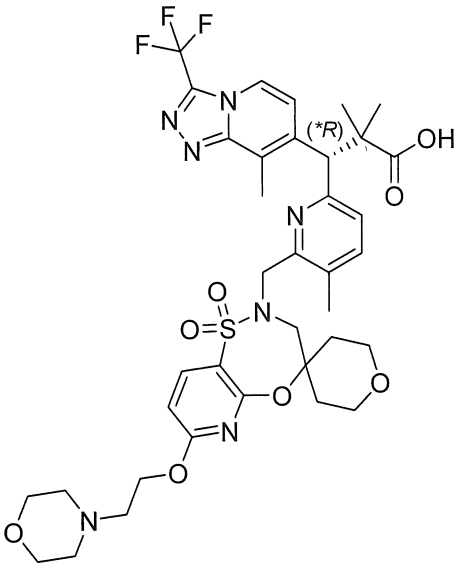


Bước A: Axit 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (90 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 38, sử dụng 7'-(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 146) thay cho 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước D.

Bước B: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (85 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm; pha động: 20 % etanol với 0,1 % amoni hyđroxit, 80 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (39 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; m/z tìm được, 804,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29–7,26 (m, 1H trùng với cloroform), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 4,57–4,47 (m, 3H), 4,12–4,03 (m, 2H), 3,85–

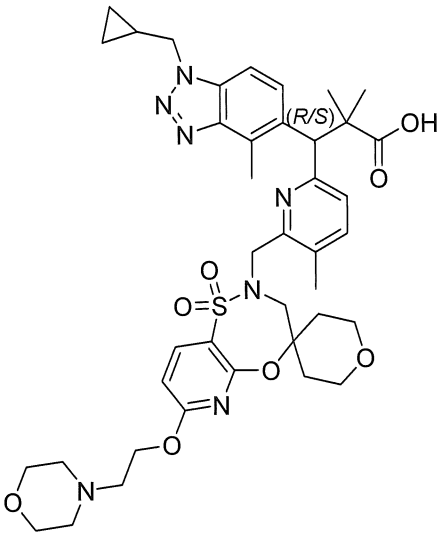
3,72 (m, 8H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61–2,55 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,86–1,72 (m, 4H trùng với nước), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ví dụ 326: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (40 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 325 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; m/z tìm được, 804,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25–7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72–4,66 (m, 1H), 4,57–4,47 (m, 3H), 4,12–4,03 (m, 2H), 3,86–3,72 (m, 8H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,60–2,56 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,88–1,73 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ví dụ 327: Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: (6-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch *n*-butyliti 1,6 M trong hexan (6 mL, 9,6 mmol) vào dung dịch 6-bromo-2-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metylpyriđin (Chất trung gian 120, 3 g, 9,5 mmol) trong THF (20 mL) đã được làm lạnh đến –78 °C. Sau 30 giây, thêm vào dung dịch 1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (1,5 g, 6,7 mmol) trong THF (14 mL). Sau 2 phút, thêm vào dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước (5 mL) và lấy bình ra khỏi bể làm lạnh. Sau khi đạt đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước, đồng thời các lớp được tách riêng. Các chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột RediSep Gold C18, rửa giải bằng nước–axetonitril với 0,05 % thể tích/thể tích TFA) để thu được hợp chất tiêu đề (608 mg, 20 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{36}N_4O_2Si$, 452,3; m/z tìm được, 453,3 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-Butyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm DBU (0,05 mL, 0,3 mmol) vào hỗn hợp gồm tricloaxetonitril (0,3 mL, 3 mmol) và (6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanol (608 mg, 1,34 mmol) trong axetonitril (10 mL). Sau 1 giờ, ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (Chất trung gian 20, 1,5 g, 6,6 mmol) và sau đó thêm vào dung dịch triflometansulfonimit (275 mg, 1 mmol) trong axetonitril (1 mL) theo trình tự. Sau 1 giờ, thêm vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước và hỗn hợp này được phân chia giữa nước muối và etyl axetat. Các lớp đã được tách

riêng. Các chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và hấp thụ vào đất điatomit để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (368 mg, 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{50}N_4O_3Si$, 578,4; m/z tìm được, 579,3 $[M+H]^+$.

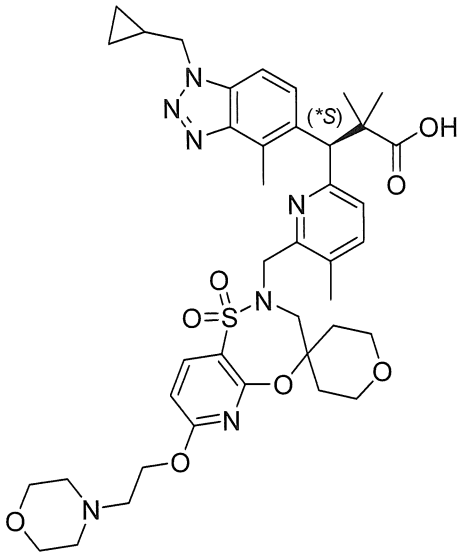
Bước C: *tert*-Butyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm dung dịch TBAF 1 M trong THF (1 mL, 1 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(6-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (368 mg, 0,636 mmol) trong THF (4 ml). Sau 2 giờ, hỗn hợp được phân chia giữa dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước và etyl axetat. Các lớp đã được tách riêng. Các chiết xuất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và hấp thụ vào đất điatomit để tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan-etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (266 mg, 90 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{36}N_4O_3$, 464,3; m/z tìm được, 465,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43–7,35 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,71–4,64 (m, 1H), 4,64–4,59 (m, 1H), 4,59–4,56 (m, 1H), 4,56–4,50 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,39–1,28 (m, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 0,57–0,40 (m, 4H).

Bước D: *tert*-Butyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (372 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 38 - Bước D, sử dụng *tert*-Butyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat thay cho metyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và 7'-(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 146) thay cho 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{44}H_{59}N_7O_8S$, 845,4; m/z tìm được, 846,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34–7,29 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,79 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,53–4,38 (m, 5H), 4,10–4,02 (m, 2H), 3,81–3,59 (m, 8H), 1,52–1,44 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,83–2,74 (m, 2H), 2,63–2,53 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,95–

1,85 (m, 1H), 1,77–1,57 (m, 4H), 1,42–1,32 (m, 1H), 1,21 (s, 11H), 0,66–0,59 (m, 2H), 0,50–0,43 (m, 2H).

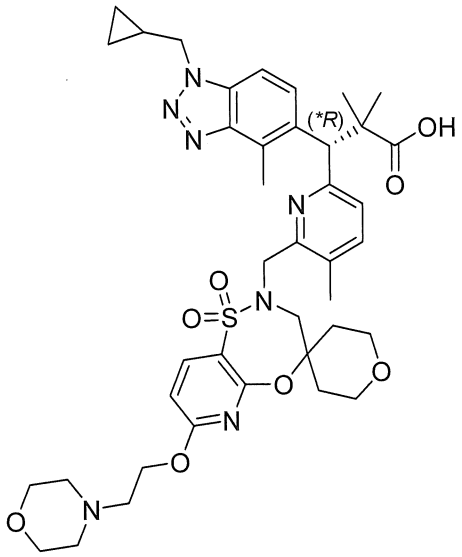
Bước E: Axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Thêm TFA (1 mL) vào dung dịch chứa*tert*-butyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1'z,1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (344 mg, 0,407 mmol) trong DCM (4 mL). Dung dịch được gia nhiệt ở 50 °C. Sau 3 giờ, thêm vào TFA bổ sung (1 mL) và khuấy hỗn hợp qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước và điều chỉnh độ pH đến 4–5 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Phần chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, tạo ra nhiều chiết xuất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunfat khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột XBridge OBD C18, 50 x 250 mm, dung môi rửa giải: amoniac-axetonitril chứa nước 20 mM) để thu được hợp chất tiêu đề (221 mg, 69 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; m/z tìm được, 790,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53–7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69–4,62 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18–3,62 (m, 12H), 3,01 (s, 3H), 2,89–2,49 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,36–1,20 (m, 4H), 0,65 –0,55 (m, 2H), 0,48–0,41 (m, 2H).

Ví dụ 328: Axit (**S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



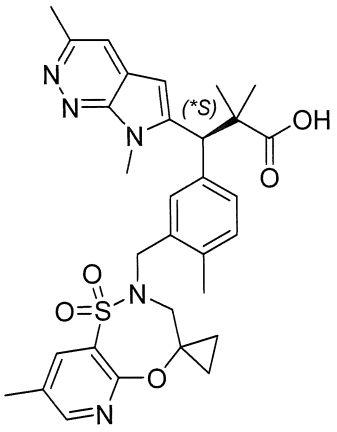
Hỗn hợp chứa các đồng phân axit 3-(1-(Xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 327, 197 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 2 x 25 cm; pha động: 40 % etanol với 0,1 % amoniac-metanol, 60 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (94 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; m/z tìm được, 790,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69–4,61 (m, 2H), 4,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15–4,03 (m, 2H), 3,88–3,81 (m, 1H), 3,81–3,68 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61–2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,85–1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,36–1,31 (m, 4H), 0,65–0,57 (m, 2H), 0,49–0,40 (m, 2H).

Ví dụ 329: Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (97 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 328 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{51}N_7O_8S$, 789,6; m/z tìm được, 790,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,71–4,61 (m, 2H), 4,52–4,46 (m, 2H), 4,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14–4,03 (m, 2H), 3,88–3,81 (m, 1H), 3,81–3,70 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61–2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,37–1,29 (m, 4H), 0,65–0,58 (m, 2H), 0,47–0,41 (m, 2H).

Ví dụ 330: Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: (3-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)metanol. Thêm 3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-carbaldehyt (Chất trung gian 149, 1,0 g, 5,7 mmol), *tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)oxy)silan (Chất trung gian 43, 3,1 g, 8,6 mmol), $P(1\text{-nap})_3$ (942 mg, 2,28 mmol), K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol) và 1,4-đioxan (30 mL) vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút, sau đó được xử lý bằng $PdCl_2$ (202 mg, 1,14 mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút nữa, sau đó được gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (50 mL) và được tách chiết bằng điclometan (50 mL x 3). Phần chứa nước được tách riêng và tách chiết bằng etyl axetat (3x200 mL). Quá trình tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 20:1 đến 2:1, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,41 g, sản lượng 50 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{33}N_3O_2Si$ 411,23; m/z tìm được, 412,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm 2,2,2-Tricloaxetonitril (0,37 mL, 3,7 mmol) vào dung dịch gồm (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)metanol (1,0 g, 2,4 mmol), DBU (36 µL, 0,24 mmol) và DCE (20 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi xử lý bằng ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,69 g, 9,70 mmol) và $TiCl_4$ (1 M trong điclometan, 3,64 mL, 3,64 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ trước khi được dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (60 mL) và được tách chiết bằng điclometan (60 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:1 đến 0:1, rửa giải građien) để thu được hợp chất tiêu đề (550 mg, sản lượng 41 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{41}N_3O_3Si$ 495,29; m/z tìm được, 496,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (1 M trong THF, 2,2 mL, 2,2 mmol) vào dung dịch metyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat

(550 mg, 1,11 mmol) và THF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi được dập tắt bằng H_2O (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với nước muối (30 mL x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat = 5:1 đến 0:1, rửa giải gradien, sau đó diclometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất tiêu đề (380 mg, sản lượng 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{27}N_3O_3$ 381,21; m/z tìm được, 382,2 $[M+H]^+$.

Bước D: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,57 mL, 7,8 mmol) vào dung dịch gồm metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyddroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (300 mg, 0,786 mmol) và điclometan (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (320 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 399,17; m/z tìm được, 400,2 $[M+H]^+$.

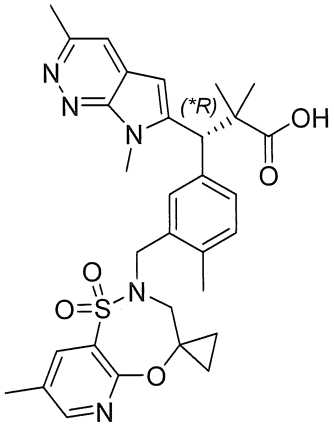
Bước E: Metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (320 mg, 0,8 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 192 mg, 0,799 mmol), K_2CO_3 (332 mg, 2,40 mmol) và CH_3CN (10 mL) vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 80 °C trong 16 giờ trước khi để được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dập tắt bằng H_2O (40 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:1-0:1, rửa giải gradien, sau đó diclometan: metanol = 10:1) để thu được hợp chất tiêu đề (390 mg, 68 %), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{37}N_5O_5S$, 603,25; m/z tìm được, 604,3 $[M+H]^+$.

Bước F: Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm LiOH•H_2O (271 mg, 6,46 mmol) vào dung dịch metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (390 mg, 0,646 mmol), 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 75 °C trong 2 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với H_2O (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến pH = 6-7 bằng HCl 1N và hỗn hợp tạo thành được tách chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (300 mg, sản lượng 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; m/z tìm được, 590,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (br s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 7H), 2,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 0,88 (s, 2H), 0,50 (s, 2H).

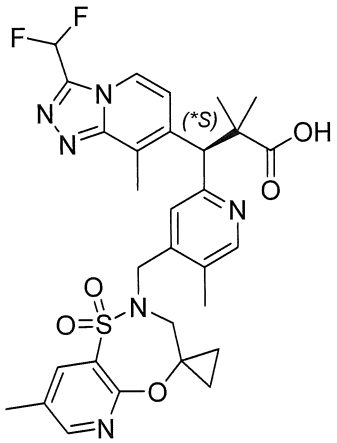
Bước G: Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250 mm x 30 mm, 5 µm, pha động: 35 %-35 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (89,6 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; m/z tìm được, 590,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (s, 6H), 0,92 - 0,84 (m, 2H), 0,55 - 0,47 (m, 2H).

Ví dụ 331: Axit (**R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 330 được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế có tính axit (cột Boston Uni C18 150 mm x 40 mm x 5 µm, pha động: 26 %-56 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (35,7 mg) và được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}N_5O_5S$, 589,24; m/z tìm được, 590,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 6H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), 0,55 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 332: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-methđiflometylzolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: (4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl) -5- -metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt *i*-PrMgCl•LiCl (1,3 M trong THF, 30 mL, 39 mmol) vào bình đáy tròn 3 cổ 250 mL, chứa dung dịch 3-(điflometyl)-7-iodo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (Chất trung gian 148, 10,0 g, 32,4 mmol) và THF (120 mL) đã được làm lạnh đến -10 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở -10 °C trong 1 giờ trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa 4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 147, 9,5 g, 36 mmol) và THF (30 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ, làm ấm dần đến nhiệt độ phòng, sau đó đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (70 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (80 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 0:1, rửa giải gradien) để tạo hợp chất tiêu đề (7,5 g, sản lượng 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$; 448,21 m/z tìm được, 449,5 $[M+H]^+$.

Bước B: 7-((4-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thêm từng giọt $SOCl_2$ (1,1 mL, 15 mmol) vào bình đáy tròn 3 cổ 100 mL, chứa dung dịch (4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)metanol (6,0 g, 12 mmol), 2,6-đi-*tert*-butylpyriđin (6,8 mL, 29 mmol) và điclometan (80 mL) đã được làm lạnh đến -10 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 40 phút, được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước đến pH = 8, đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng điclometan (50 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (5 g, sản lượng 86 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$; 466,18 m/z tìm được, 467,4 $[M+H]^+$.

Bước C: *tert*-butyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $InBr_3$ (1,9 g, 5,4 mmol) 250 mL vào bình đáy tròn chứa dung dịch gồm 7-((4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (5,0 g, 11 mmol), ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-

yl)oxy)trimetylsilan (Chất trung gian 271, 23,0 g, 106 mmol) và điclometan (80 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 50 giờ. Hỗn hợp được xử lý thêm bằng ((1-(*tert*-Butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (15 g, 69 mmol) và $InBr_3$ (1,0 g, 2,8 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, sau đó được đổ vào H_2O (50 mL) và tách chiết bằng điclometan (100 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phân đoạn dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 100:1 đến 2:1) để tạo hợp chất tiêu đề (900 mg, sản lượng 12 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$, 574,32; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$,

Bước D: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (1 M trong THF, 2,7 mL, 2,7 mmol) vào bình đáy tròn 30 mL, chứa dung dịch *tert*-butyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (900 mg, 1,33 mmol) và THF (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (450 mg, sản lượng 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,23; m/z tìm được, 461,1 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong quá trình điều chế Chất trung gian 191.

Bước E: *tert*-Butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,4 mL, 6 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (450 mg, 0,977 mmol) và điclometan (8 mL) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (480 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$ 478,19; m/z tìm được, 479,1 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, *tert*-Butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-

(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong quá trình điều chế Chất trung gian 192.

Bước F: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. *tert*-Butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (200 mg, 0,42 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 90 mg, 0,38 mmol), K_2CO_3 (290 mg, 2,10 mmol) và CH_3CN (8 mL) được thêm vào bình đáy tròn dung tích 30 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 16 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (260 mg, sản lượng 84 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}F_2N_6O_5S$ 682,27; m/z tìm được, 683,1 $[M+H]^+$.

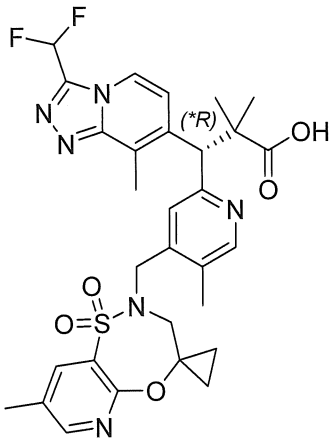
Bước G: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Thêm HCl 4 N trong 1,4-đioxan (5 mL) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (260 mg, 0,38 mmol), 1,4-đioxan (5 mL) và 3 giọt MeOH. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó thêm vào HCl 4 N bổ sung trong 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ nữa trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (300 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$ 640,23; m/z tìm được, 641,2 $[M+H]^+$.

Bước H: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Thêm $LiOH•H_2O$ (120 mg, 2,86 mmol) vào dung dịch metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (300 mg, 0,468 mmol) và 1,4-đioxan: H_2O (1:1, 8 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ, sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng HCl 1 N. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (Cột Xtimate C18, 150 x 40 mm x 10 µm, pha động: 35 %-65 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (170 mg, sản lượng 54 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z tìm được, 627,1 $[M+H]^+$,

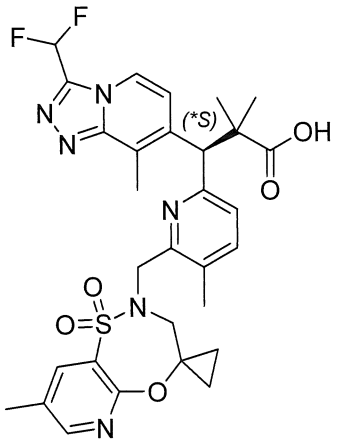
Bước I: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-methđiflometylzolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK AS-H 250 mm x 30 mm, 5 µm, pha động: 30 %-30 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (47,5 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,56 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 3,85 - 3,52 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,98 - 0,84 (m, 2H), 0,76 - 0,57 (m, 2H).

Ví dụ 333: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (45,5 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 332 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,84 - 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 3,80 - 3,45 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,98 - 0,84 (m, 2H), 0,76 - 0,57 (m, 2H).

Ví dụ 334: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-methđiflometylzolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: (6-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt *i*-PrMgCl•LiCl (1,3 M trong THF, 25,4 mL, 33,0 mmol) vào bình đáy tròn 3 cổ 500 mL, chứa dung dịch 0 °C 3-(điflometyl)-7-iodo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (Chất trung gian

148, 6,8 g, 22 mmol) và THF (80 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, sau đó thêm từng giọt dung dịch 6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt (Chất trung gian 57, 6,1 g, 23 mmol) và THF (20 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ, làm ấm dần đến nhiệt độ phòng, sau đó đổ vào NH_4Cl bão hòa chứa nước (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (60 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được nghiền nhỏ bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (10:1, 20 mL) và chất rắn được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 5 mL x 3) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (4,3 g, sản lượng 42 %). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 2:3) để tạo lô hợp chất tiêu đề thứ hai (1,9 g, sản lượng 5 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$, 448,2; m/z tìm được, 449,2 $[M+H]^+$.

Bước B: 7-((4-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thêm từng giọt $SOCl_2$ (0,57 mL, 7,8 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL, chứa dung dịch 0 °C (6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol (2,7 g, 6,0 mmol), 2,6-đi-*tert*-butylpyriđin (3,4 mL, 15 mmol)và điclometan (30 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 40 phút, sau đó điều chỉnh độ pH = 8-9 bằng $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước, sau đó hỗn hợp được đổ vào nước (40 mL) và tách chiết bằng điclometan (50 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (2,2 g, sản lượng 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$ 466,2; m/z tìm được, 467,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $InBr_3$ (228 mg, 0,643 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL, chứa dung dịch 7-((6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (1,0 g, 2,1 mmol), ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,87 g, 10,7 mmol) và điclometan (30 mL) trong môi trường N_2. Hỗn

hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, sau đó được đổ vào nước (30 mL) và được tách chiết bằng điclometan (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 3:1) để tạo hợp chất tiêu đề (460 mg, sản lượng 37 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{38}F_3N_4O_3Si$, 532,3; m/z tìm được, 533,3 $[M+H]^+$,

Bước D: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (1 M trong THF, 1,74 mL, 1,74 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL chứa dung dịch metyl 3-(6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (460 mg, 0,86 mmol) và THF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 1:1) để tạo hợp chất tiêu đề (330 mg, sản lượng 81 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$ 418,2; m/z tìm được, 419,2 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong quá trình điều chế Chất trung gian 195.

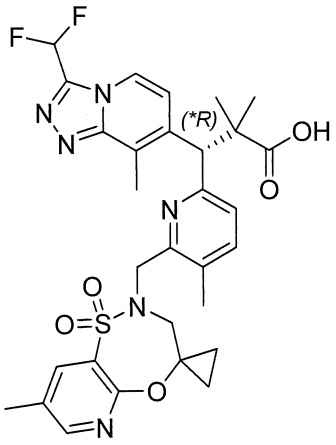
Bước E: Metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,17 mL, 2,3 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL chứa dung dịch benzyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (330 mg, 0,79 mmol) và điclometan (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (350 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$ 436,2; m/z tìm được, 437,2 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong quá trình điều chế Chất trung gian 196.

Bước F: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (300 mg, 0,69 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 168 mg, 0,699 mmol), K_2CO_3 (384 mg, 2,78 mmol) và CH_3CN (10 mL) được thêm vào bình đáy tròn 50 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Quá trình tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (500 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$ 640,2; m/z tìm được, 642,4 $[M+H]^+$.

Bước G: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. (Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat) (480 mg, 0,65 mmol), NaOH (130 mg, 3,25 mmol), 1,4-đioxan (3 mL) và H_2O (3 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 65 °C trong 16 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (10 mL), được axit hóa bằng 1N HCl đến độ pH = 5-6 và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 32 %-62 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (160 mg, sản lượng 39 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 2H), 3,83 - 3,57 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,07 - 0,93 (m, 2H), 0,86 (br s, 2H).

Bước F: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-methđiflometylzolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250 mm x 30 mm x 5 µm, pha động: 40 %-40 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (76,4 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,84 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 2H).

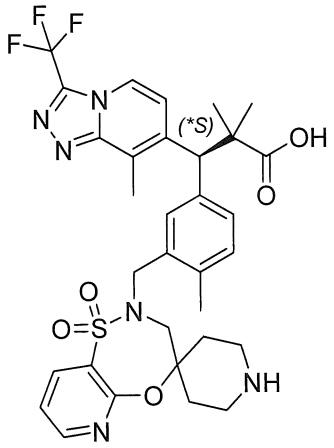
Ví dụ 335: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (71,9 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 334 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z tìm được, 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,36 - 8,34 (m, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,84 - 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz,

1H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 3,82 - 3,56 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 2H).

Ví dụ 336: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Benzyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm $SOCl_2$ (1,85 mL, 25,5 mmol) vào benzyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71, 4,3 g, 8,4 mmol) và điclometan (40 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được kết hợp với một lô khác của cùng một hợp chất, và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (5,2 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$, 529,2; m/z tìm được, 530,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 6H), 5,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Bước B: *tert*-Butyl 2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit. Benzyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (600 mg, 1,13 mmol), *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 150, 418 mg, 1,13 mmol), K_2CO_3 (630 mg, 4,56 mmol) và CH_3CN (10 mL) được thêm vào ống 30 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 6 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Quá trình tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (950 mg, sản lượng 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{44}H_{49}F_3N_6O_7S$ 862,3l; m/z tìm được, 863,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,54 (dd, J = 2,0, 5,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 5H), 5,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 2H), 3,66 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 3,21 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,36 (br s, 3H), 1,30 (s, 3H).

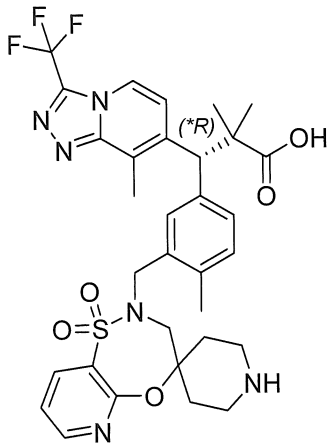
Bước C: Axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. (*tert*-Butyl 2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit) (950 mg, 1,10 mmol), MeOH (20 mL) và wet Pd/C (100 mg, 5 % khối lượng) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi, bình cầu) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (10 mL x 2). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (850 mg, sản lượng 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z tìm được, 773,2 $[M+H]^+$.

Bước D: Axit (**S*)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối

xứng (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 30 mm, 5 µm, pha động: 45 %-45 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (330 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z tìm được, 773,4 $[M+H]^+$.

Bước E: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Axit ((*S)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic) (310 mg, 0,401 mmol), HCl 4 N trong 1,4-đioxan (10 mL, 40 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (cột DAICEL CHIRALCEL OD-H 250 mm x 30 mm x5 µm, pha động: 30 %-30 % (thể tích/thể tích) EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3) để tạo hợp chất tiêu đề (50,3 mg, sản lượng 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 672,23; m/z tìm được, 673,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,52 – 8,49 (m, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,30 - 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 - 1,50 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

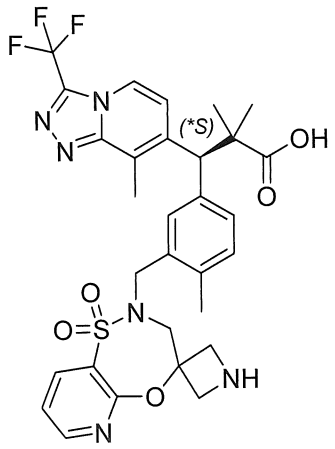
Ví dụ 337: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Đồng phân rửa giải thứ hai (290 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 336, Bước D được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z tìm được, 773,4 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (290 mg, 0,375 mmol), HCl 4 N trong 1,4-đioxan (10 mL, 40 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 15 %-45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (117,1 mg, sản lượng 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 672,23; m/z tìm được, 673,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,34 - 8,23 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 2H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00 - 1,62 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 338: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



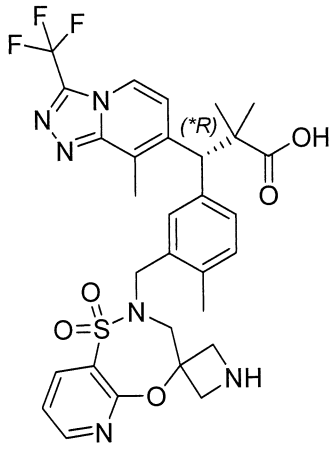
Bước A: Axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (700 mg, sản lượng 93 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 336, trong đó *tert*-Butyl 2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 151) được dùng thay cho *tert*-Butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z tìm được, 745,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 40 %-40 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong IPA và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (*S) và được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell, 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 40 %-70 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 %

HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (300 mg, 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z tìm được, 745,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Axit (*S)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)) propanoic (300 mg, 0,403 mmol) và axit formic (10 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 20 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (137 mg, sản lượng 47 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 644,20; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,85 - 4,73 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

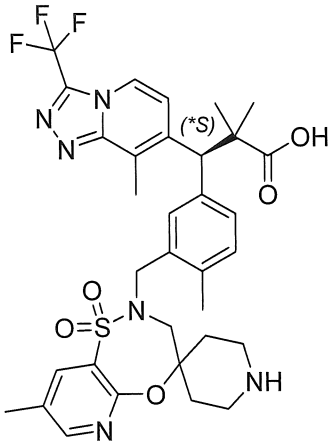
Ví dụ 339: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Đồng phân rửa giải thứ hai (390 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 338, Bước B được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z tìm được, 745,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-Đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (370 mg, 0,497 mmol) và axit formic (10 mL) được thêm vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (244,8 mg, sản lượng 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 644,20; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,64 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ví dụ 340: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



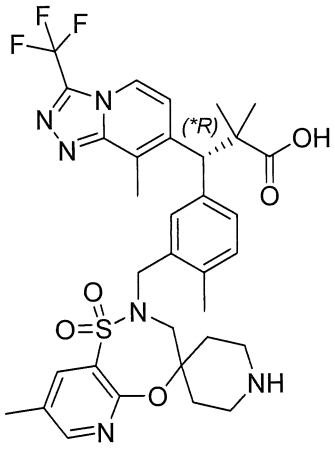
Bước A: Axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (600 mg, sản lượng 38 %) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 336, trong đó *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 152) được dùng thay cho *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30; m/z tìm được, 787,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 50 mm, 5 µm, pha động: 45 %-45 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong MeOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (220 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30; m/z tìm được, 787,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (2**S*,3**R*)-2,2-Metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm HCl 4 N trong 1,4-đioxan (5 mL) vào dung dịch axit (**S*)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-

đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (220 mg, 0,280 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột Agela ASB 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 33 %-63 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 % HCl) để tạo hợp chất tiêu đề (100,6 mg, sản lượng 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$ 686,25; m/z tìm được, 687,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 - 9,25 (m, 1H), 9,15 - 9,01 (m, 1H), 8,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

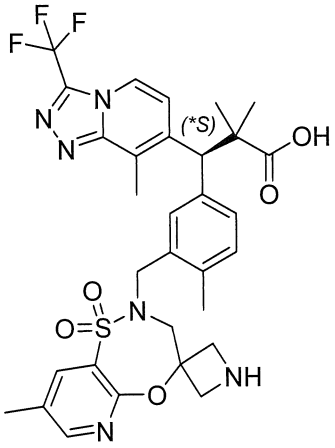
Ví dụ 341: Axit(**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Axit (**R*)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Đồng phân rửa giải thứ hai (220 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 340, Bước B được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): R_T = 0,904 phút, khối lượng được tính cho. Cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30 m/z tìm được 787,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm 4N HCl trong 1,4-đioxan (5 mL) vào dung dịch axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (220 mg, 0,280 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột Venusil ASB Phenyl, 250 mm x 50 mm x 10 µm, pha động: 30 %-60 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 % HCl) để tạo hợp chất tiêu đề (110 mg, sản lượng 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$ 686,25; m/z tìm được, 687,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 - 9,33 (m, 1H), 9,22 - 9,09 (m, 1H), 8,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 342: Axit(*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: *tert*-Butyl 2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-2',3'-

đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit. Thêm Benzyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 336, Bước A, 1,0 g, 1,9 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,2 mmol) và MeCN (20 mL) vào bình đáy tròn 50 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó được xử lý bằng *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 153, 671 mg, 1,89 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 80 °C, sau đó được đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được kết hợp với một lô khác của cùng một hợp chất và được tinh chế bằng FCC (ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:0 đến 3:7) để tạo hợp chất tiêu đề (1,5 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{47}F_3N_6O_7S$ 848,93; m/z tìm được, 849,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 6,95 (m, 5H), 5,07 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,22 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,69 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

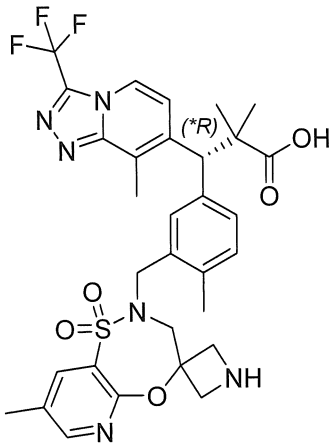
Bước B: Axit 3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm *tert*-Butyl 2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-cacboxylat 1',1'-đioxit (1,3 g, 1,5 mmol), MeOH (10 mL) và Pd/C ướt (100 mg, 10 % khối lượng) vào chai hyđro hóa 50 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường H_2 (50 psi) ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng MeOH (10 mL x 3). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được kết hợp với một lô khác của cùng một hợp chất để tạo sản phẩm tiêu đề (1,1 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z tìm được, 759,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (**S*)-3-(3-((1-(*tert*-Butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-

yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 30 %-30 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong MeOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (500 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z tìm được, 759,3 $[M+H]^+$.

Bước D: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm HCOOH (6 mL) và axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (500 mg, 0,659 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell, 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 20 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (350 mg, sản lượng 80 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 658,27; m/z tìm được, 659,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,53 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

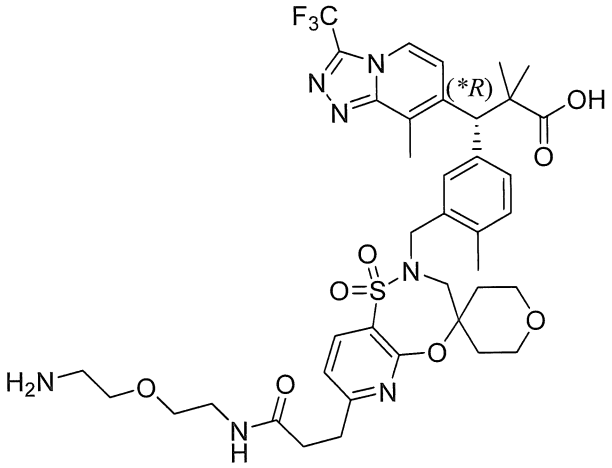
Ví dụ 343: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Đồng phân rửa giải thứ hai (550 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 342, Bước C được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z tìm được, 759,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm HCOOH (6 mL) và axit (*R)-3-(3-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (530 mg, 0,698 mmol) vào bình đáy tròn 100 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (cột DuraShell, 150 mm x 25 mm x 5 µm, pha động: 20 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH), và sau đó được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Xtimate C18, 150 mm x 40 mm x 10 µm, pha động: 23 %-53 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (180 mg, sản lượng 36 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 658,27; m/z tìm được, 659,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Ví dụ 344: Axit *R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: (*E*)-*tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin]-7'-yl)acrylat. *tert*-butyl acrylat (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(đi-*tert*-butylphosphino)biphenyl (85,5 mg, 0,287 mmol) và Et_3N (580 mg, 5,73 mmol) được thêm vào dung dịch 7'-bromo-2,2', 3,3', 5,6-hexahyđrospiro [pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5] oxathiazepin]1', 1'-đioxit (1,00 g, 2,86 mmol, Chất trung gian 124) và DMF (18 mL). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong 3 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với NH_4Cl bão hòa (7 mL) và dung dịch thu được được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 10:1 đến 1:5, građien) để tạo hợp chất tiêu đề (805 mg, 71 %) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1 m/z tìm được 396,9 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxathiazepin]-7'-yl)propanoat. Thêm (*E*)-*tert*-Butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)acrylat (805 mg, 2,03 mmol), MeOH (10 mL) và Pd/C khô (200 mg, 10 % khối lượng, 0,189 mmol)

vào bình hyđro hóa 75 mL. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường H_2 (50 psi). Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng MeOH (20 mL). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm. Sản phẩm này được kết hợp với lô bổ sung chứa *tert*-Butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoat và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 10:1-1:5, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (781 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,2 m/z tìm được 399,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,10 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,34 (s, 9H),

Bước C: (**R*)-metyl 3-(3-((7''-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DIAD (2,33 g, 11,5 mmol) vào dung dịch gồm (**R*)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (2,5 g, 5,7 mmol, Chất trung gian 141), *tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoat (2,8 g, 6,9 mmol), PPh_3 (3,02 g, 11,5 mmol) và THF (30 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 10:1 đến 1:3, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (2,06 g, 37 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$, 815,3 m/z tìm được, 816,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,54 - 4,24 (m, 2H), 3,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 6H), 2,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,36 (s, 12H), 1,29 (s, 3H).

Bước D: Axit (**R*)-3-(2'-(5-(3-Metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic. Thêm 4 N HCl trong 1,4-đioxan (10 mL) vào dung dịch (**R*)-metyl 3-(3-((7'-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (1,20 g, 1,47 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,10 g, 98 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$, 759,3 m/z tìm được, 760,2 $[M+H]^+$.

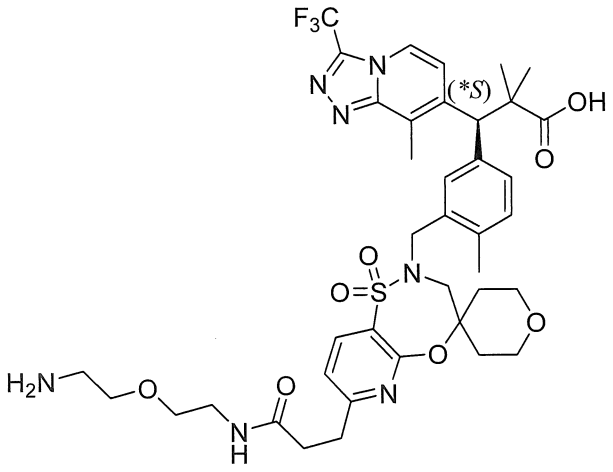
Bước E: (**R*)-Metyl 3-(3-((7'-(2,2-đimetyl-4,12-đioxo-3,8-đioxa-5,11-điazatetrađecan-14-yl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. ThêmHATU (286 mg, 0,752 mmol) vào dung dịch gồm axit (**R*)-3-(2'-(5-(3-metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic (1,1 g, 0,58 mmol), *tert*-butyl (2-(2-aminoetoxy)etyl)carbamat (130 mg, 0,636 mmol), DIPEA (374 mg, 2,89 mmol) và DMF (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được kết hợp với lô bổ sung chứa (**R*)-Metyl 3-(3-((7'-(2,2-đimetyl-4,12-đioxo-3,8-đioxa-5,11-điazatetrađecan-14-yl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat, được pha loãng với H_2O (15 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (2X). Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 10:1-0:10, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,2 g). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{45}H_{58}F_3N_7O_{10}S$, 945,4 m/z tìm được, 946,4 $[M+H]^+$.

Bước F: Axit (**R*)-3-(3-((7'-(2,2-đimetyl-4,12-đioxo-3,8-đioxa-5,11-điazatetrađecan-14-yl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm (**R*)-Metyl 3-(3-((7'-(2,2-đimetyl-4,12-đioxo-3,8-đioxa-5,11-điazatetrađecan-14-yl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (500 mg, 0,529 mmol) vào dung dịch $LiOH•H_2O$ (127 mg, 5,30 mmol), THF

(3 mL), MeOH (3 mL) và H_2O (3 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 65 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, điều chỉnh độ pH về 6 -7 bằng HCl 1 N và tách chiết bằng etyl axetat (2X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (467 mg, 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{44}H_{56}F_3N_7O_{10}S$, 931,4 m/z tìm được, 932,7 $[M+H]^+$.

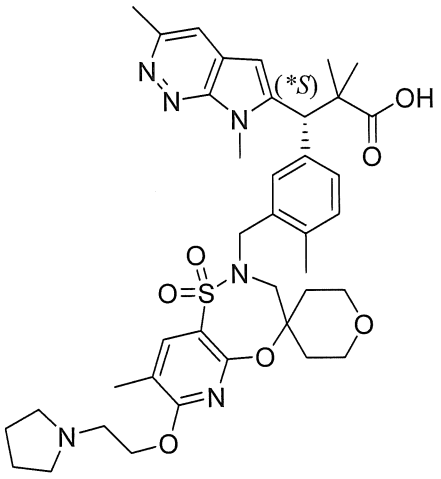
Bước G: Axit (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm 4 N HCl trong 1,4-đioxan (3 mL) vào dung dịch axit (*R)-3-(3-((7'-(2,2-đimetyl-4,12-dioxo-3,8-đioxa-5,11-điazatetrađecan-14-yl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (250 mg, 0,268 mmol) và 1,4-đioxan (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được kết hợp với lô bổ sung chứa axit (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế pha đảo (pha tĩnh: Cột Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 µm; dung môi rửa giải: 17 %-37 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và HCl chứa nước (0,006 N)) để thu được sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm được cho tạo huyền phù trong nước (10 mL), được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (8,7 mg, 4 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_8S$, 831,3 m/z tìm được, 832,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 3,64 - 3,43 (m, 8H), 3,42 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,25 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,07 - 2,93 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,53 (s, 2H), 1,26 (d, J = 15,4 Hz, 6H).

Ví dụ 345: Axit(*S)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (2,04 g) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 344, trong đó (*S)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 143) được sử dụng thay cho (*R)-metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 141) trong bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$, 815,3 m/z tìm được, 816,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,17 (m, 3 H), 7,15 - 7,09 (m, 1 H), 4,85 - 4,72 (m, 1 H), 4,52 - 4,21 (m, 2 H), 3,84 - 3,69 (m, 2 H), 3,60 - 3,34 (m, 6 H), 2,99 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,72 - 2,59 (m, 5 H), 2,16 (s, 3 H), 2,07 (s, 1 H), 1,54 - 1,39 (m, 4 H), 1,36 (s, 12 H), 1,29 (s, 3 H).

Ví dụ 346: Axit(*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: (3-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)metanol. Hỗn hợp gồm 3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-carbalđehyt (Chất trung gian 149, 1,0 g, 5,7 mmol), *tert*-butylđimetyl((2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)oxy)silan (3,1 g, 8,6 mmol), $P(1\text{-nap})_3$ (942 mg, 2,28 mmol), K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol) và 1,4-đioxan (30 mL) được sục khí N_2 trong 5 phút, sau đó được xử lý bằng $PdCl_2$ (202 mg, 1,14 mmol). Hỗn hợp được sục khí N_2 trong 5 phút nữa, sau đó được khuấy và gia nhiệt ở 110 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 20:1-2:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,41 g, 50 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{33}N_3O_2Si$, 411,2, m/z tìm được 412,2 $[M+H]^+$.

Bước B: *tert*-Butyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm 2,2,2-Tricloaxetonitril (682 µL, 6,80 mmol) vào dung dịch (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)metanol (1,4 g, 3,4 mmol), DBU (101 µL, 0,676 mmol) và DCE (30 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi xử lý bằng ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (8,1 g, 37 mmol) và BF_3•OEt_2 (558 µL, 4,42 mmol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ trước khi dập tắt bằng nước (60 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 20:1 đến 1:1, građien) tạo được

hợp chất tiêu đề (600 mg, 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{47}N_3O_3Si$, 537,3, m/z tìm được 538,3 $[M+H]^+$.

Bước C: *tert*-Butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (2,23 mL, 1 M trong THF, 2,23 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (600 mg, 1,12 mmol) và THF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi dập tắt bằng H_2O (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được rửa bằng nước muối (3X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 10:1 đến 1:1, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (222 mg, 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{33}N_3O_3$ 423,3, m/z tìm được 424,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

Bước D: *tert*-Butyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,16 mL, 2,2 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (190 mg, 0,449 mmol) và điclometan (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (200 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ 411,2, m/z tìm được 442,2 $[M+H]^+$.

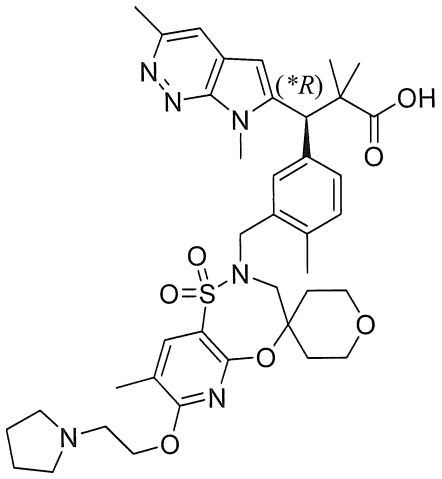
Bước E: *tert*-Butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hỗn hợp *tert*-Butyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (200 mg), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (180 mg, 0,453 mmol, Chất trung gian 145), K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol) và CH_3CN (10 mL) được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ vào H_2O (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách

chiết này dẫn đến một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (360 mg, 100 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS khối lượng được tính cho$C_{43}H_{58}N_6O_7S$ 802,4, m/z tìm được 803,5 $[M+H]^+$.

Bước F: Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm từng giọt HCl 4 N trong 1,4-đioxan (10 mL) vào *tert*-butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (360 mg) và 1,4-đioxan (3 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (pha tĩnh: Cột Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm x 30 mm x 10 µm; dung môi rửa giải: 20 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 10 mM NH_4HCO_3) để thu được hợp chất tiêu đề (150 mg, 45 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, m/z tìm được 747,3 $[M+H]^+$.

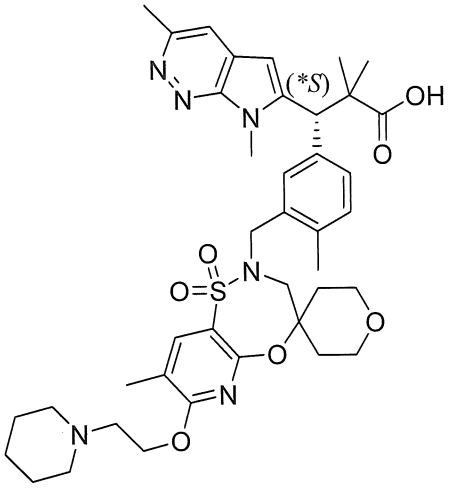
Bước G: Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2(pyroliđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 50 %-50 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (36 mg, 24 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, m/z tìm được 747,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 4H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 6H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 347: Axit(*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 346) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 50 %-50 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg, 25 %) được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{50}N_6O_7S$ 746,4, m/z tìm được 747,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 4H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,56 - 3,53 (m, 6H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,56 - 2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70 - 1,64 (m, 4H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ví dụ 348: Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



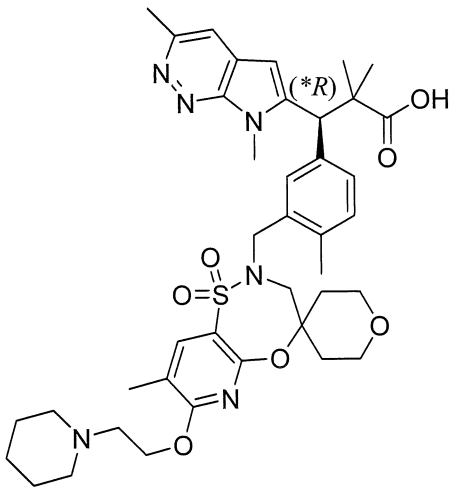
Bước A: *tert*-Butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. *tert*-Butyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (200 mg, Ví dụ 346, bước D), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (182 mg, 0,442 mmol, Chất trung gian 72), K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol) và CH_3CN (10 mL) được trộn và khuấy ở 80 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng nước (80 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất (290 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{44}H_{60}N_6O_7S$ 816,4, m/z tìm được 817,5 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm từng giọt HCl 4 N trong 1,4-đioxan (6 mL) vào *tert*-butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (280 mg, 0,34 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm x 5 µm; dung môi rửa giải:

20 %-40 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 10 mM NH_4HCO_3) để tạo hợp chất tiêu đề (120 mg, 46 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, m/z tìm được 761,3 $[M+H]^+$.

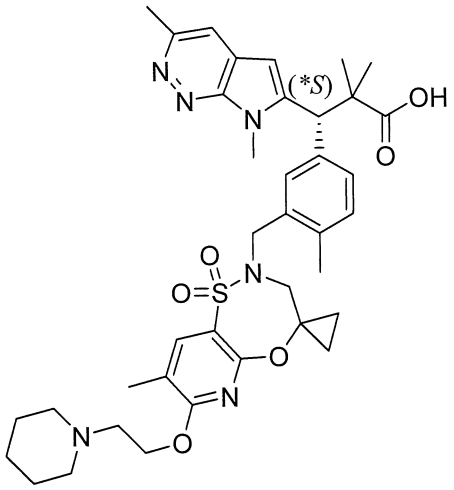
Bước C: Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp chứa các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 50 %-50 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (29 mg, 23 %) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, m/z tìm được 761,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 4H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 6H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,58 - 1,33 (m, 10H), 1,26 (s, 6H).

Ví dụ 349: Axit (*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 348) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, pha động: 50 %-50 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ hai (33 mg, 27 %) được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{52}N_6O_7S$ 760,4, m/z tìm được 761,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 4H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 6H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 10H), 1,23 (s, 6H).

Ví dụ 350: Axit(**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



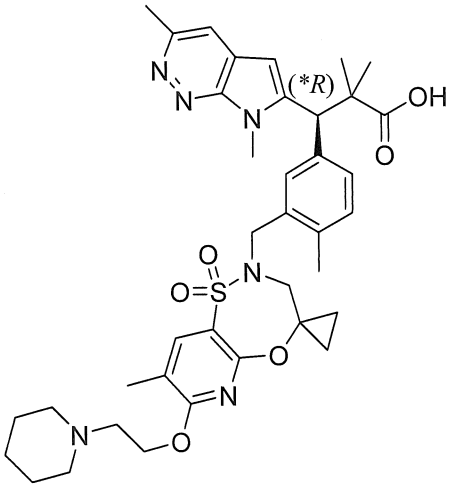
Bước A: *tert*-Butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hỗn hợp gồm *tert*-Butyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (210 mg, Ví dụ 346, bước D), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (175 mg, 0,476 mmol, Chất trung gian 136), K_2CO_3 (197 mg, 1,43 mmol) và CH_3CN (10 mL) được

khuấy ở 90 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm tiêu đề (360 mg, 0,47 mmol), được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{42}H_{56}N_6O_6S$ 772,4, m/z tìm được 773,5 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit -(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm từng giọt HCl 4 N trong 1,4-đioxan (6 mL) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (360 mg, 0,47 mmol) và 1,4-đioxan (2 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế, sử dụng cột Phenomenex Gemini-NX C18 150 mm x 30 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 30 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,04 % NH_3H_2O và 10 mM NH_4HCO_3) để thu được hợp chất tiêu đề (100 mg, 30 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, m/z tìm được 717,4 $[M+H]^+$.

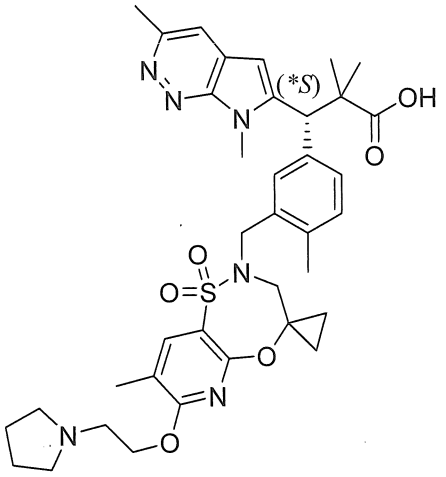
Bước C: Axit (**S*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm; pha động: 45 %-45 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (25 mg, 25 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, m/z tìm được 717,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 7H), 2,65 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64 - 1,35 (m, 6H), 1,25 - 1,22 (m, 6H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), 0,61 - 0,42 (m, 2H).

Ví dụ 351: Axit(*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (24 mg, 24 %) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 350 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, m/z tìm được 717,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 7H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,59 - 1,37 (m, 6H), 1,21 - 1,19 (m, 6H), 0,93 - 0,88 (m, 2H), 0,54 - 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 352: Axit(*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: Metyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm 2,2,2-tricloaxetonitril (0,37 mL, 3,7 mmol) vào dung dịch (3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)metanol (1,0 g, 2,4 mmol, Ví dụ 346, Bước A), DBU (36 µL, 0,24 mmol) và DCE (20 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi xử lý bằng ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,69 g, 9,70 mmol) và $TiCl_4$ (3,64 mL, 1 M trong điclometan, 3,64 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ nữa trước khi dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hòa (60 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:1 đến 0:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (550 mg, 41 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{41}N_3O_3Si$, 495,3, m/z tìm được 496,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (2,2 mL, 1 M trong THF, 2,2 mmol) vào dung dịch gồm metyl 3-(3-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (550 mg, 1,11 mmol) và THF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi dập tắt bằng H_2O (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (3X), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 5:1-0:1 (građien), sau đó là

điclometan /metanol 10:1, đẳng dòng) để thu được hợp chất tiêu đề (380 mg, 71 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{27}N_3O_3$ 381,2, m/z tìm được 382,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,57 mL, 7,8 mmol) vào dung dịch gồm metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (300 mg, 0,786 mmol) và điclometan (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (98 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 399,2, m/z tìm được 400,2 $[M+H]^+$.

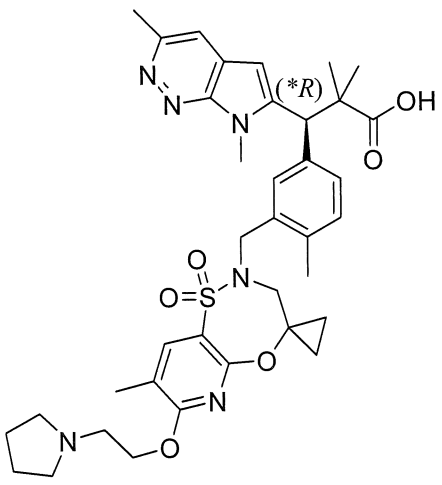
Bước D: Metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetylpropanoat (160 mg), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (141 mg, 0,399 mmol, Chất trung gian 137), K_2CO_3 (166 mg, 1,20 mmol) và CH_3CN (10 mL) được trộn và khuấy ở 80 °C trong 16 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù tạo thành được lọc qua tấm làm bằng đất điatomit, chẳng hạn như Celite® và tấm này được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm (300 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{48}N_6O_6S$ 716,3, m/z tìm được 717,3 $[M+H]^+$.

Bước E: Axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm $LiOH•H_2O$ (176 mg, 4,19 mmol) vào dung dịch metyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (300 mg, 0,418 mmol), 1,4-đioxan (5 mL) và H_2O (5 mL). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 75 °C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (30 mL) và rửa bằng etyl axetat (3X). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 6 đến 7 bằng HCl 1 N và được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần

cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha tĩnh: Cột Waters Xbridge C18, 150 mm x 50 mm x 5 µm; dung môi rửa giải: 20 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 10 mM NH_4HCO_3) để thu được hợp chất tiêu đề (130 mg, 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, m/z tìm được 703,3 $[M+H]^+$.

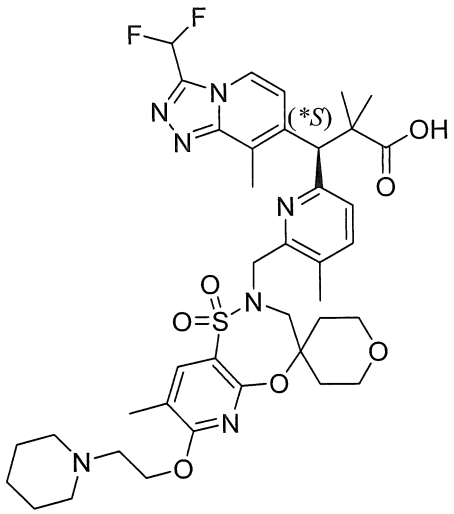
Bước F: Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm; pha động: 50 %-50 % (thể tích/thể tích) CO_2 siêu tới hạn trong *i*-PrOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (42 mg, 30 %) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, m/z tìm được 703,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,58 - 3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,28 - 3,28 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 0,92 - 0,87 (m, 2H), 0,54 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 353: Axit(*R)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyriđazin-6-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)-etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'-(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (36 mg, 27 %) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 352 được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{46}N_6O_6S$ 702,3, m/z tìm được 703,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,33 - 3,31 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 7H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 - 1,68 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,56 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 354: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: 6-cloro-3-metylpyriđin-2-yl)metanol. Thêm từng giọt phức chất boran tetrahyđrofuran (219 mL, 1 M trong THF, 219 mmol) vào dung dịch gồm axit 6-clo-3-metylpicolinic (25,0 g, 146 mmol) và THF (200 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở 50 °C trong 3 giờ trước khi làm lạnh đến 0 °C, sau đó thêm vào từng giọt MeOH (300 mL) ở 0 °C. Phản ứng được khuấy thêm 1 giờ và làm ấm dần đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (22,5 g, 98 %), được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

Bước B: 2-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-cloro-3-metylpyriđin. Thêm TBSCl (25,9 g, 172 mmol) vào dung dịch gồm (6-cloro-3-metylpyriđin-2-yl)metanol (22,5 g, 143 mmol), imiđazol (19,5 g, 286 mmol) và điclometan (400 mL) 0 °C. Hỗn hợp được khuấy thêm 2,5 giờ và làm ấm dần đến nhiệt độ phòng. Huyền phù được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3X), và phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0-9:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (22,9 g, 59 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,85 - 0,84 (m, 9H), 0,04 (s, 6H).

Bước C: 2-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-6-vinylpyriđin. Thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (2,5 g, 3,4 mmol) vào dung dịch gồm 2-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-cloro-3-metylpyriđin (22,9 g, 84,2 mmol), kali triflo(vinyl)borat (22,8 g, 170 mmol), K_3PO_4 (54,2 g, 255 mmol), 1,4-đioxan (300 mL) và H_2O (60 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ, để nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (50 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0-5:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (17,3 g, 78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,8, 17,6 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 1,1, 17,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 1,1, 10,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Bước D: 6-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt. Thêm $K_2OsO_4•2H_2O$ (1,2 g, 3,3 mmol) vào dung dịch gồm 2-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-6-vinylpyriđin (17,3 g, 65,7 mmol), 1,4-đioxan (250 mL) và H_2O (250 mL). Hỗn hợp tạo thành được xử lý từ từ bằng $NaIO_4$ (41,9 g, 196 mmol) theo từng phần, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Huyền phù tạo thành được phân lập qua quá trình lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (3X). Phần lọc được tách riêng và lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0-9:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (7,3 g, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính

cho $C_{14}H_{23}NO_2Si$ 265,2 m/z tìm được 266,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Bước E: Thêm từng giọt (6-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. i-PrMgCl•LiCl (25,4 mL, 1,3 M trong THF, 33,0 mmol) vào dung dịch gồm 3-(điflometyl)-7-iođo-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin (6,8 g, 22 mmol, Chất trung gian148) và THF (80 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, sau đó được xử lý bằng cách thêm từng giọt dung dịch 6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpicolinalđehyt (6,1 g, 23 mmol) và THF (20 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ và làm ấm dần đến nhiệt độ phòng, được đổ vào NH_4Cl bão hòa (50 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng ete dầu mỏ: etyl axetat (10:1, 20 mL và huyền phù được phân lập qua quá trình lọc. Bánh lọc được rửa bằng ete dầu hỏa/etyl axetat (10:1, 3X) trước khi làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (4,3 g, 44 %). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0-2:3, građien) để thu được lô hợp chất tiêu đề thứ hai (1,9 g, 19 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$ 448,2 m/z tìm được, 449,2 $[M+H]^+$.

Bước F: 7-((4-(((*tert*-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin. Thêm từng giọt $SOCl_2$ (0,57 mL, 7,8 mmol) vào dung dịch gồm (6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol (2,7 g, 6,0 mmol), 2,6-đi-*tert*-butylpyriđin (3,4 mL, 15 mmol) và điclometan (30 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0 °C trong 40 phút trước khi điều chỉnh độ pH bằng $NaHCO_3$ chứa nước đến pH = 8-9, đổ vào nước (40 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na2SO4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0 to 1:1, gradient) để thu được hợp chất tiêu đề (2,2 g, 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$ 466,2, m/z tìm được 467,2 $[M+H]^+$.

Bước G: *tert*-butyl 3-(4-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $InBr_3$ (501 mg, 1,41 mmmol) vào dung dịch gồm 7-((6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)clometyl)-3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin (2,2 g, 4,7 mmol), ((1-(*tert*-butoxy)-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (10,2 g, 47,1 mmol) và điclometan (40 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 ngày, được đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng điclometan (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp và rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na2SO4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0-3:2, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (1,3 g, 48 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3S$ 574,3 m/z tìm được, 575,3 $[M+H]^+$.

Bước H: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm TBAF (4,4 mL, 1 M trong THF, 4,4 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(6-(((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (1,3 g) và THF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat; 1:0 đến 1:1, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (350 mg, 32 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,2 m/z tìm được, 461,2 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong khi điều chế Chất trung gian 193.

Bước I: *tert*-Butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm $SOCl_2$ (0,18 mL, 2,5 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (350 mg, 0,760 mmol) và điclometan (4 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (320 mg, 88 %), được

sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$ 478,2, m/z tìm được 479,2 $[M+H]^+$. Quy trình thay thế để điều chế hợp chất tiêu đề, *tert*-butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat, được mô tả trong khi điều chế Chất trung gian 194.

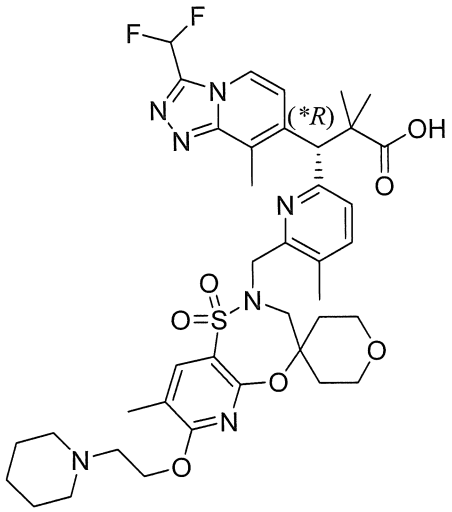
Bước J: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. *tert*-Butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (230 mg, 0,480 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (200 mg, 0,486 mmol, Chất trung gian 72), K_2CO_3 (403 mg, 2,92 mmol) và CH_3CN (5 mL) được trộn và khuấy ở 80 °C trong 6 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất tiêu đề (320 mg, 78 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$, 853,4 m/z tìm được, 854,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,63 - 4,46 (m, 2H), 4,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,66 (d, J = 19,8 Hz, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (br s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 1,52 - 1,47 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

Bước K: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. (*tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat) (320 mg, 0,375 mmol), HCl 4 N trong 1,4-đioxan (30 mL, 120 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL) được trộn và khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (pha

tĩnh: Cột Agela ASB 150 mm x 25 mm x 5 µm; dung môi rửa giải: 25 %-50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,05 % HCl) để thu được hợp chất tiêu đề (200 mg, 67 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,4 $[M+H]^+$.

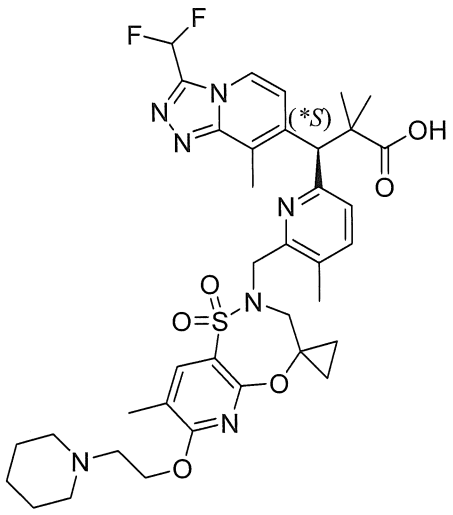
Bước L: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm x 30 mm x 5 µm; dung môi rửa giải: 25 %-25 % (thể tích/thể tích) trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (60 mg, 30 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,31 - 3,00 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 4H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ví dụ 355: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng như mô tả trong Ví dụ 354, Bước L cũng tạo thành đồng phân rửa giải thứ hai được đặt ký hiệu (*R), nhưng cần được tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo (pha tĩnh: Xtimate C18 150 mm x 25 mm x 5 μm; dung môi rửa giải: 15 %-45 % (thể tích/thể tích) trong nước và ACN với 0,225 % HCOOH) để thu được hợp chất tiêu đề (29 mg, 14 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,15 - 2,91 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ví dụ 356: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



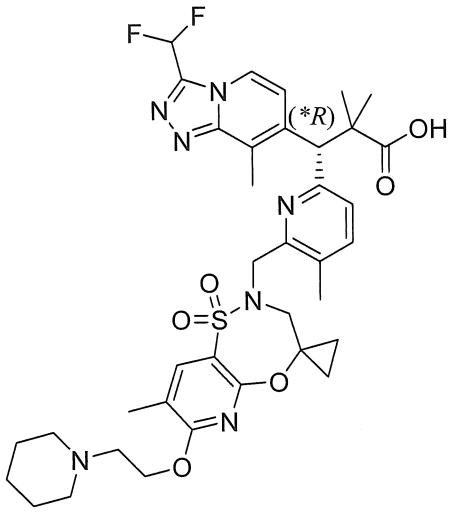
Bước A: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. *tert*-Butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (185 mg, 0,386 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (140 mg, 0,381 mmol, Chất trung gian 136), K_2CO_3 (320 mg, 2,32 mmol) và CH_3CN (5 mL) được trộn và khuấy ở 80 °C trong 6 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần riêng lẻ được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (320 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{53}F_2N_7O_6S$, 809,4 m/z tìm được, 810,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 - 7,57 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,52 - 1,34 (m, 8H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08 - 1,03 (m, 2H), 0,85 (br s, 2H).

Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. (*tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-

đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat) (300 mg, 0,370 mmol), HCl 4 N trong 1,4-đioxan (15 mL, 60 mmol) và 1,4-đioxan (5 mL) được trộn và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trước khi cô đặc đến lúc khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm, được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (pha tĩnh: Cột Xtimate C18 150 mm x 40 mm x 10 µm; dung môi rửa giải: 15 %-45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được hợp chất tiêu đề (200 mg, 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3 m/z tìm được, 754,4 $[M+H]^+$.

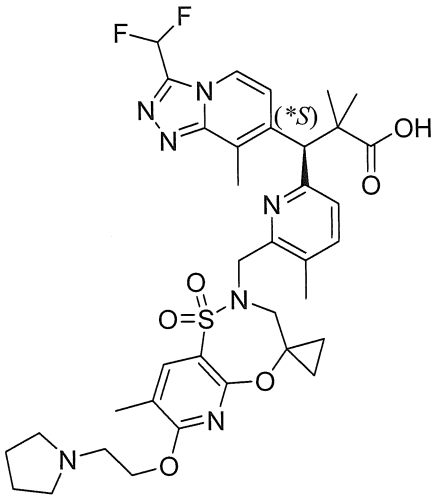
Bước C: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm x 30 mm x 5 µm; dung môi rửa giải: 25 %-25 % (thể tích/thể tích) trong EtOH và H_2O với 0,1 % NH_3). Đồng phân rửa giải thứ nhất (78 mg, 38 %) được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3 m/z tìm được, 754,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,7 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 2H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,84 (s, 2H).

Ví dụ 357: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 356, Bước C cũng tạo thành đồng phân rửa giải thứ hai (74 mg, 35 %) được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3 m/z tìm được, 754,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,7 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 2H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,84 (s, 2H).

Ví dụ 358: Axit(**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



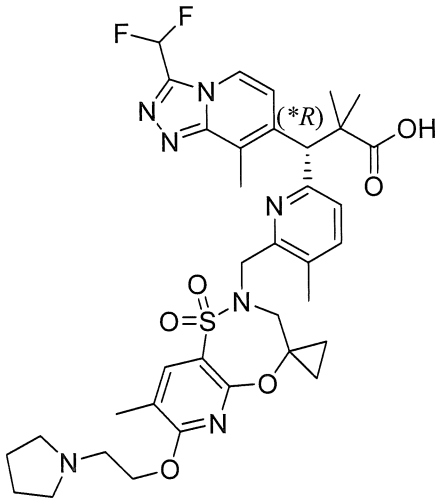
Bước A: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. *tert*-Butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (221 mg, 0,461 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (163 mg, 0,461 mmol, Chất trung gian 137), K_2CO_3 (383 mg, 2,77 mmol) và CH_3CN (5 mL) được trộn và khuấy ở 80 °C trong 6 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (350 mg, 95 %), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{51}F_2N_7O_6S$, 795,4 m/z tìm được, 796,4 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. (*tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat) (350 mg, 0,440 mmol), 4 N HCl in 1,4-đioxan (18 mL, 72 mmol), và 1,4-đioxan (5 mL) được trộn và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (pha

tĩnh: Cột Xtimate C18 150 mm x 40 mm x 10 µm; dung môi rửa giải: 13 %-43 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được hợp chất tiêu đề (190 mg, 58 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3 m/z tìm được, 740,4 $[M+H]^+$.

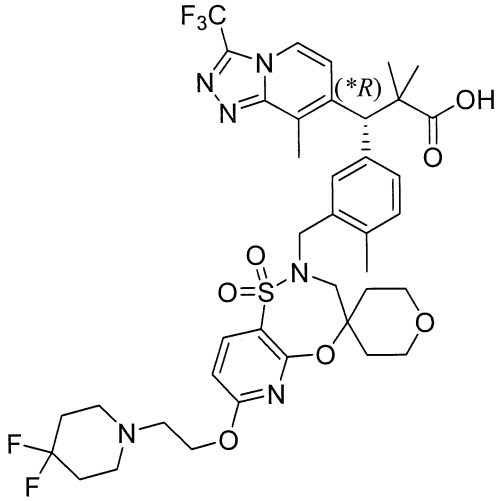
Bước C: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*]1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Cột Phenomenex-Amylose-1 250 mm x 30 mm x 5 µm; dung môi rửa giải: 30 %-30 % (thể tích/thể tích) EtOH với 0,1 % % NH_3/H_2O). Đồng phân rửa giải thứ nhất (59 mg, 30 %) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3 m/z tìm được, 740,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,61 - 2,56 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,83 (s, 2H).

Ví dụ 359: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic được tách riêng bằng SFC bất đối xứng như được mô tả trong Ví dụ 358, Bước C cũng cung cấp đồng phân rửa giải thứ hai (69 mg, 33 %) được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3 m/z tìm được, 740,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 - 2,62 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 2H).

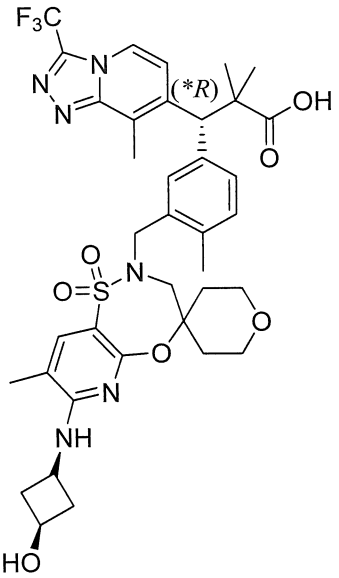
Ví dụ 360: Axit(**R*)-3-(3-((7'-(2-(4,4-Điflopiperiđin-1-yl)etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a][pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (78 mg, 48 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 7'-(2-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trunđiflo25) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72)

và benzyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 139) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 17) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{45}F_5N_6O_7S$, 836,3; m/z tìm được, 837,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 4H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 6H), 2,19 (s, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 22,7 Hz, 9H).

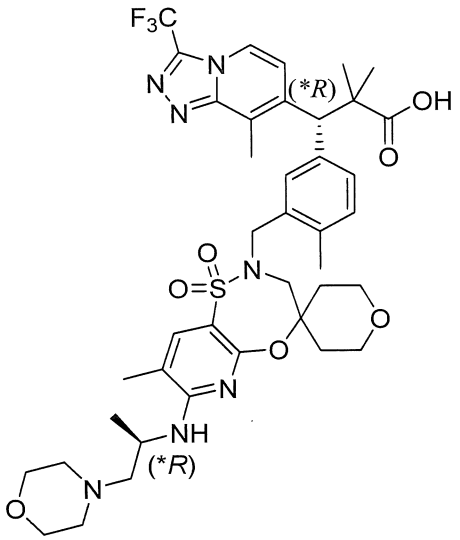
Ví dụ 361: Axit(*R)-3-(3-((7'-(((1*R*,3*R*)-3-Hyđroxycyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (97 mg, 55 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó 3-aminoxyclobutan-1-ol được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z tìm được, 773,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,70 (m, 4H), 3,42 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,35 - 1,17 (m, 8H).

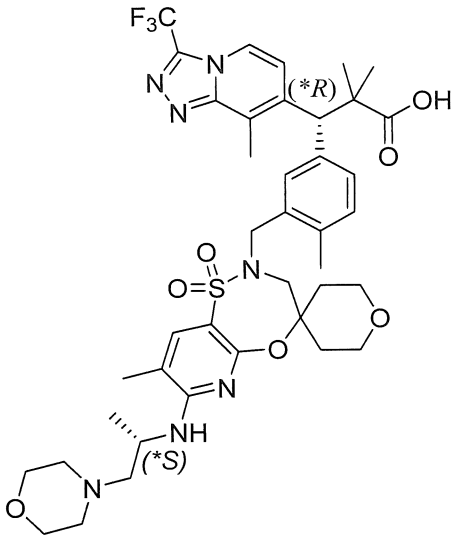
Ví dụ 362: Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*R*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 364) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Whelk-O1 (S,S) 5 µm 25*21,2 mm, Pha động: 68 % CO_2, 32 % (70 % *i*-PrOH/DCM với 0,3 % *i*-$PrNH_2$). Đồng phân rửa giải thứ nhất (21 mg) được đặt ký hiệu **R/*R:* MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z tìm được, 830,3

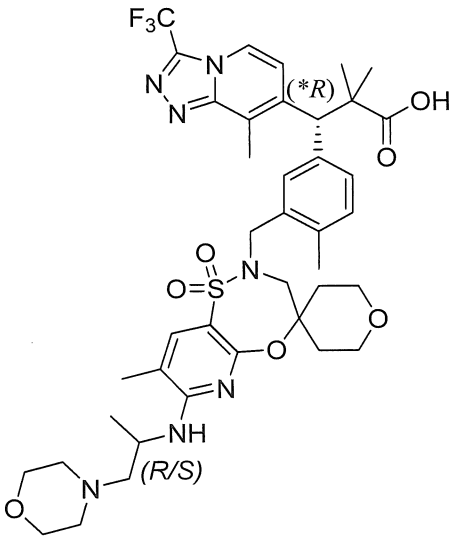
$[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,43 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,55 (m, 8H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,75 - 2,50 (m, 6H), 2,19 - 2,05 (m, 6H), 1,65 - 1,52 (m, 5H), 1,49 - 1,15 (m, 13H).

Ví dụ 363: Axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*S*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



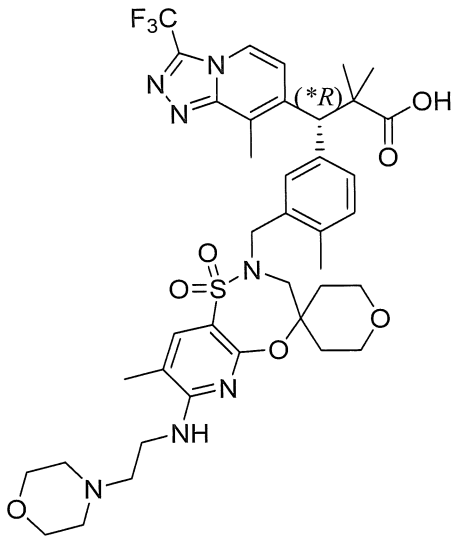
Hỗn hợp các đồng phân axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 364) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng như được mô tả trong Ví dụ 362, cung cấp đồng phân rửa giải thứ hai (20 mg) được đặt ký hiệu **R*/**S*: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z tìm được, 830,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,46 - 4,29 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 6H), 3,55 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,77 - 2,60 (m, 6H), 2,18 (d, J = 18,4 Hz, 6H), 1,66 - 1,48 (m, 5H), 1,41 - 1,14 (m, 13H).

Ví dụ 364: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



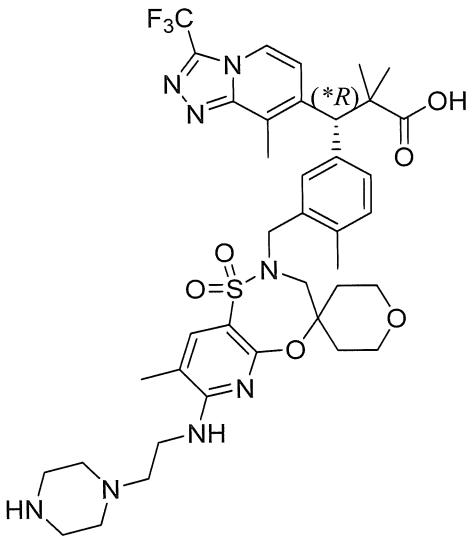
Hợp chất tiêu đề (65 mg, 57 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó 1-morpholinopropan-2-amin được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z tìm được, 830,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 365: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (142 mg, 58 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó 2-morpholinoetan-1-amin được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; m/z tìm được, 816,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,37 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 3,38 - 3,20 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 9H).

Ví dụ 366: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



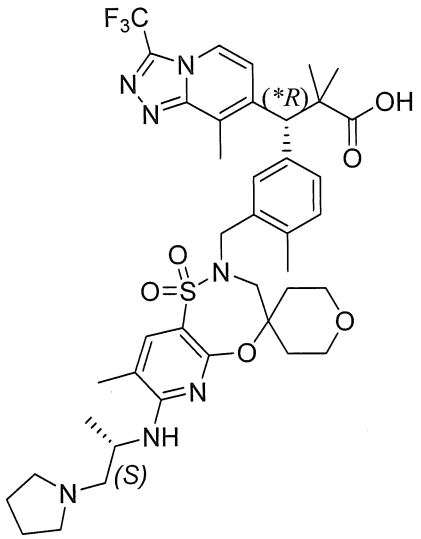
Bước A: *tert*-Butyl (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazxepin]-7'-yl)amino)etyl)piperazin-1-cacboxylat. Hợp chất tiêu đề (244 mg, 97 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó tert-butyl 4-(2-aminoetyl)piperazin-1-cacboxylat được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{45}H_{59}F_3N_8O_8S$, 928,4; m/z tìm được, 929,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperazin-1-yl)etyl)amino-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. *tert*-butyl (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-metoxy-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazxepin]-7'-yl)amino)etyl)piperazin-1-cacboxylat (244 mg, 0,26 mmol) được hòa tan trong dung dịch TFA/DCM (2 mL) 50/50 và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, thu được 275 mg (99 %) hợp chất

tiêu đề ở dạng muối-bis-TFA được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{53}F_3N_8O_6S.2TFA$, 828,4; m/z tìm được, 829,3 $[M+H]^+$.

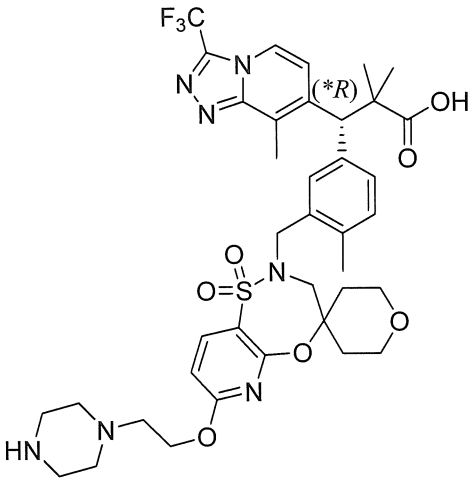
Bước C: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (113 mg, 52 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ, 114 trong đó metyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperazin-1-yl)etyl)amino-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho metyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperazin-1-yl)etyl)amino-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_3N_8O_6S$, 814,3; m/z tìm được, 815,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,60-3,10 (m, 6H), 2,79 - 2,70 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 7H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 8H).

Ví dụ 367: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (93 mg, 79 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-amin được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, 813,3; m/z tìm được, 814,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,45 - 3,27 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,58 - 2,37 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,36 - 1,11 (m, 12H).

Ví dụ 368: Axit(**R*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic.



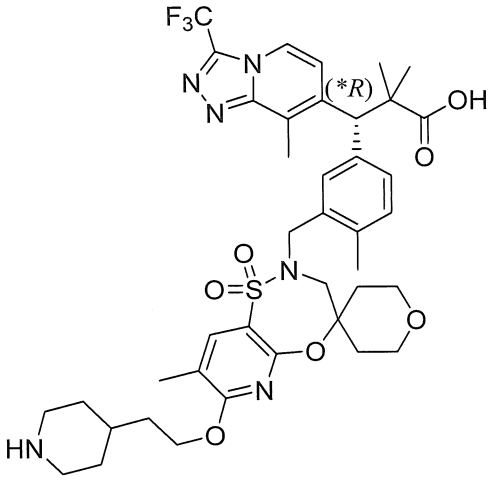
Bước A: *tert*-Butyl (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran]4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat. Hợp chất tiêu đề (417 mg, 108 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó tert-butyl 4-(2-((1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (Chất trung gian 126) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72) và benzyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 139) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{50}H_{60}F_3N_7O_9S$, 991,4; m/z tìm được, 992,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R)-3-(3-((7'-(2-(4-(tert-Butoxycacbonyl)piperazin-1-yl_etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran]4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (367 mg, 97 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó *tert*-butyl (*R)-4-(2-((2'-(5-(3-(benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran]4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat được sử dụng thay cho benzyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)ethyoxy)-

2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{54}F_3N_7O_9S$, 901,4; m/z tìm được, 902,3 $[M+H]^+$.

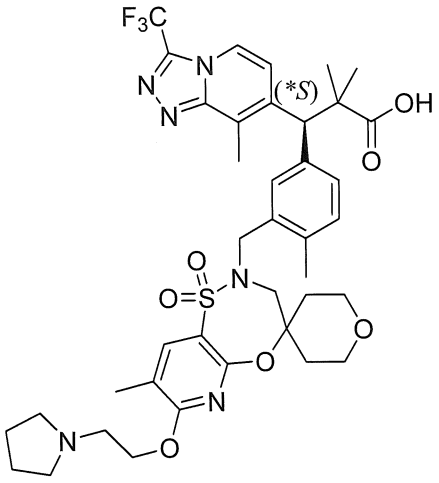
Bước C: Axit (**R*)-3-(3-((1',1'-Đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic. Axit (**R*)-3-(3-((7'-(2-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl_etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran]4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (367 mg, 0,41 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp TFA/DCM (2,0 mL) 1:1 và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC pha đảo (dung môi rửa giải: MeCN/H_2O (với 20 mM NH_4OH), 10:90-70:30, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (213 mg, 65 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; m/z tìm được, 802,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,47 - 4,27 (m, 4H), 3,74 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 3,60 - 3,10 (m, 5H), 2,75 - 2,60 (m, 9H), 2,47 - 2,35 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ví dụ 369: Axit(**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-4-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (115 mg, 65 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 368, trong đó tert-butyl 4-(2-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'yl)oxy)etyl)piperiđin-1-cacboxylat (Chất trung gian 133) được sử dụng thay cho tert-butyl 4-(2-((1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)oxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (Chất trung gian 126) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; m/z tìm được, 815,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 4H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 2,96 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 5H), 2,17 - 2,00 (m, 6H), 1,68 - 1,34 (m, 8H), 1,33 - 1,00 (m, 12H).

Ví dụ 370: Axit(**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic.

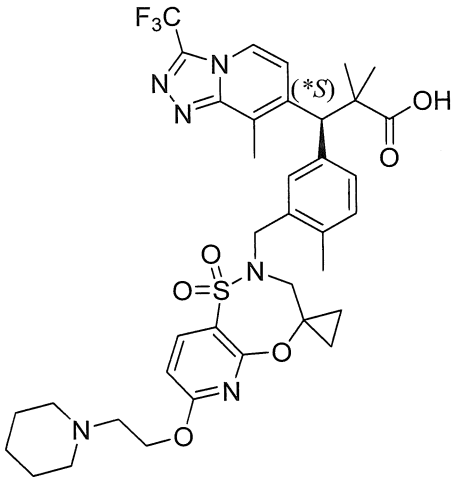


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (645 mg, 44 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72) *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z tìm được, 857,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào bình đáy tròn có gắn bộ ngưng hồi lưu dung tích 25 mL *tert*-butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat (80 mg 0,09 mmol), DCM (3,0 mL) và TFA (0,75 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (dung

môi rửa giải: MeCN/H_2O (với 20 mM NH_4OH), 10:90-70:30, građien) để thu được hợp chất tiêu đề (55 mg, 74 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z tìm được, 801,3 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,47 - 4,23 (m, 4H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,45 - 3,20 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,62 - 2,43 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 4H), 1,47 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,40 - 1,22 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ví dụ 371: Axit(*S)-3-(3-1',1'-Đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic.

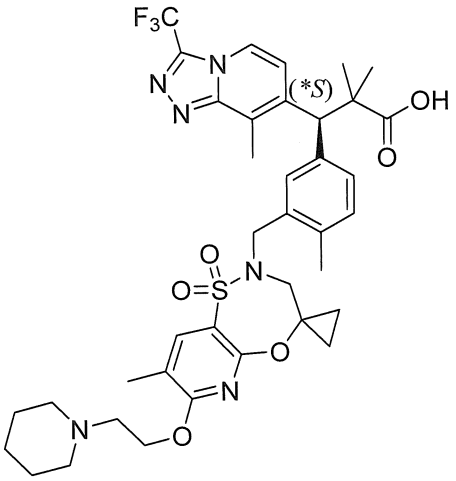


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-3-((3-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (230 mg, 59 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 127) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho

benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z tìm được, 813,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 3H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 2,79 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75 - 1,53 (m, 4H), 1,42 (s, 2H), 1,29 (s, 4H), 1,20 (s, 4H), 1,15 (s, 8H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,51 - 0,41 (m, 2H).

Bước B: Axit (*S)-3-(3-1',1'-Đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (154 mg, 72 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó *tert*-butyl (*S)-3-((3-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756; m/z tìm được, 757,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 3,50 - 3,10 (m, 3H), 2,62 - 2,50 (m, 5H), 2,40 - 2,30 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 4H), 1,34 - 1,26 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), 0,54 - 0,42 (m, 2H).

Ví dụ 372: (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic axit.

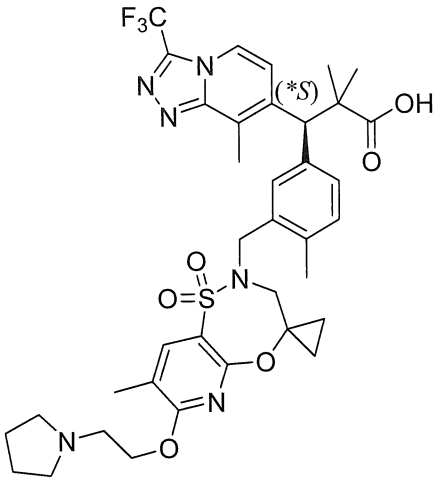


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (244 mg, 56 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 136) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{42}H_{53}F_3N_6O_6S$, 826,4; m/z tìm được, 827,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (190 mg, 84 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó *tert*-butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-

(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{45}F_3N_6O_6S$, 770,3; m/z tìm được, 771,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,50 - 3,10 (m, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 5H), 2,42 - 2,34 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 4H), 1,31 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,51 - 0,35 (m, 2H).

Ví dụ 373: Axit(*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

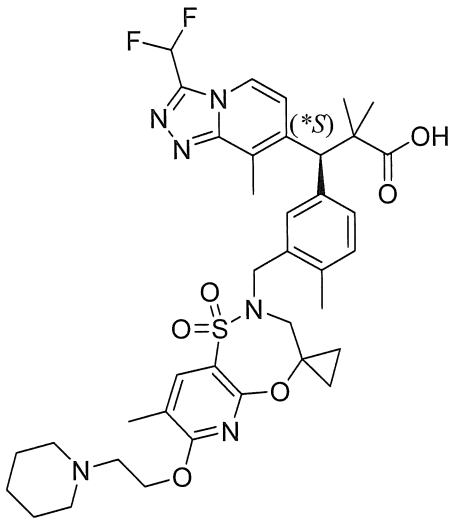


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (133 mg, 32 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 137) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-

yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. Khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z tìm được, 813,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó *tert*-butyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; m/z tìm được, 757,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,60 - 3,05 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,94 (s, 2H), 0,60 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 374: Axit(*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

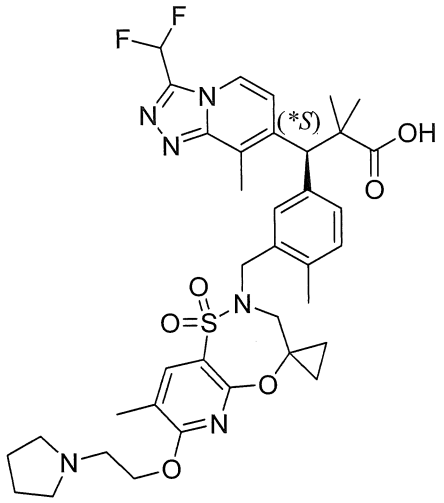


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (183 mg, 58 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 136) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{42}H_{54}F_2N_6O_6S$, 808,4; m/z tìm được, 809,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (97 mg, 57 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-

pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_2N_6O_6S$, 752,3; m/z tìm được, 753,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,58 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,37 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,55 - 3,25 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,48 (p, J = 5,5 Hz, 4H), 1,38 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,58 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 375: Axit(**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

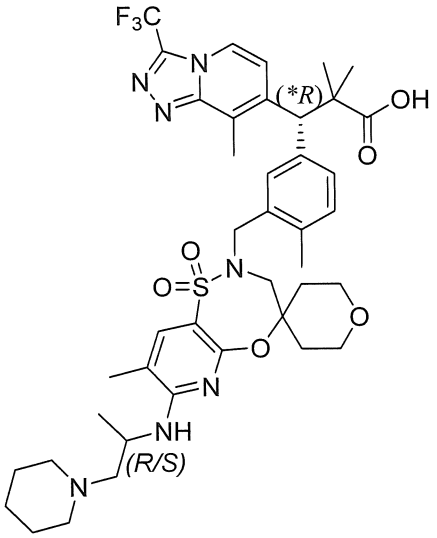


Bước A: *tert*-Butyl (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (57 mg, 18 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 137) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-

(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{41}H_{52}F_2N_6O_6S$, 794,4; m/z tìm được, 795,3 $[M+H]^+$.

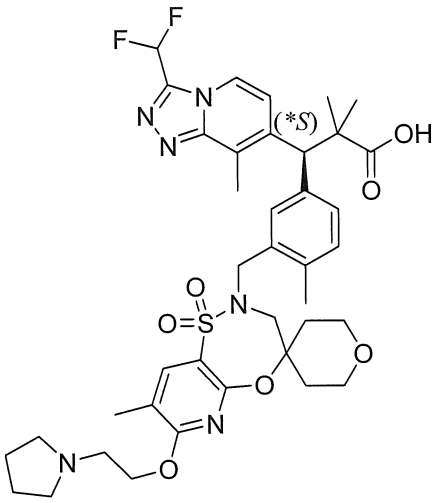
Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (29 mg, 55 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{44}F_2N_6O_6S$, 738,3; m/z tìm được, 739,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,44 (br s, 2H), 4,10 (q, J = 14,6 Hz, 2H), 3,50 - 3,15 (m, 9H), 2,53 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 6H), 1,79 (br s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,52 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 376: Axit3-(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (65 mg, 57 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó 1-(piperiđin-1-yl)propan-2-amin được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 142) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{52}F_3N_7O_8S$, 827,4; m/z tìm được, 828,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,30 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,41 - 3,10 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 6H), 1,35 - 1,08 (m, 14H).

Ví dụ 377: Axit(*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

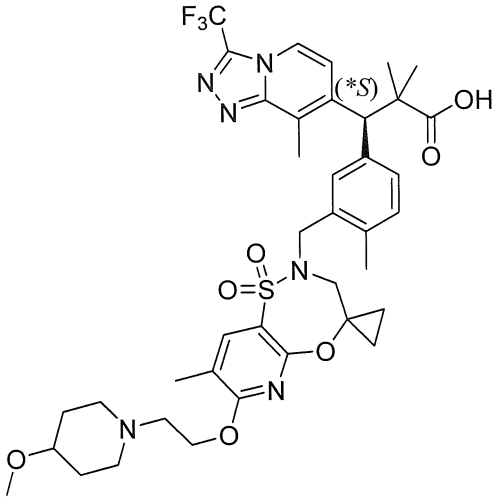


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (70 mg, 23 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{43}H_{56}F_2N_6O_7S$, 838,4; m/z tìm được, 839,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (35 mg, 54 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-

3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_2N_6O_6S$, 782,3; m/z tìm được, 783,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,48 - 3,15 (s, 5H), 2,87 (br s, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 6H), 2,15 - 2,06 (m, 6H), 1,66 (br s, 4H), 1,50 - 1,27 (m, 4H), 1,27 - 1,15 (m, 7H).

Ví dụ 378: Axit(*S)-3-(3-((7'-(2-(4-Metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

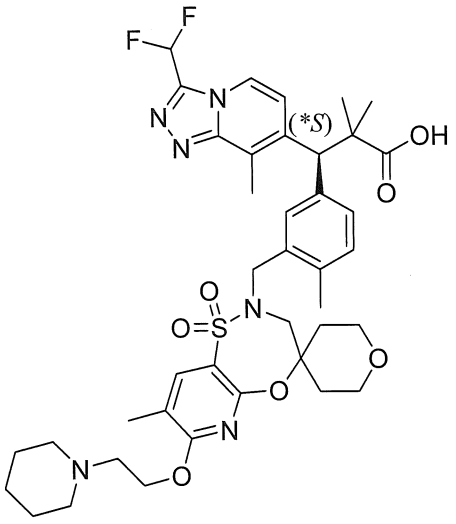


Bước A: *tert*-Butyl (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (159 mg, 45 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó 7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 138) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit Chất trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-

(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z tìm được, 857,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-Metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (105 mg, 72 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó *tert*-butyl (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z tìm được, 801,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 - 7,03 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,60 - 3,12 (m, 4H), 2,83 - 2,56 (m, 8H), 2,28 - 2,13 (m, 9H), 1,81 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 6H), 1,00 - 0,88 (m, 2H), 0,59 - 0,42 (m, 2H).

Ví dụ 379: Axit(**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

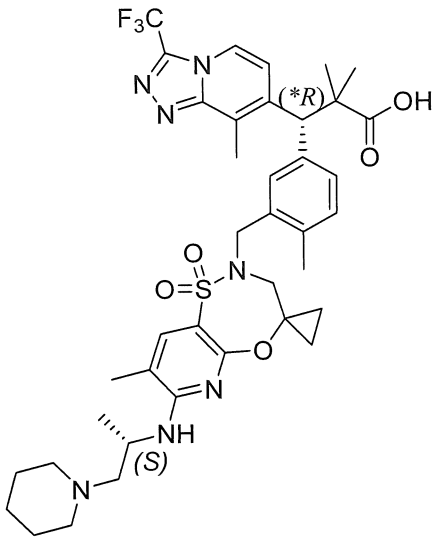


Bước A: (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (211 mg, 46 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó *tert*-butyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{44}H_{58}F_2N_6O_7S$, 852,4; m/z tìm được, 853,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (142 mg, 76 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370, trong đó (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}F_2N_6O_7S$, 796,3; m/z

tìm được, 797,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 4H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,55 - 3,24 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,57 - 1,33 (m, 10H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

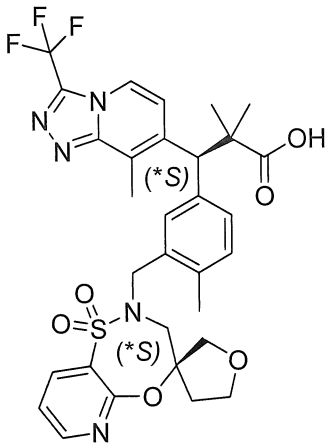
Ví dụ 380: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo [2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (125 mg, 55 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 114, trong đó (*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-amin được sử dụng thay cho 3-aminopropan-1-ol trong Bước A và metyl (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 143) thay cho metyl 3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 69). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_5S$, 783,3; m/z tìm được, 784,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz,

1H), 7,04 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,22 -3,98 (m, 3H), 3,50 - 3,15 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 - 2,29 (m, 5H), 2,28 - 2,22 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 4H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,12 (m, 9H), 0,95 - 0,80 (m, 2H), 0,48 - 0,42 (m, 1H), 0,37 - 0,30 (m, 1H).

Ví dụ 381: Axit(*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-Đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

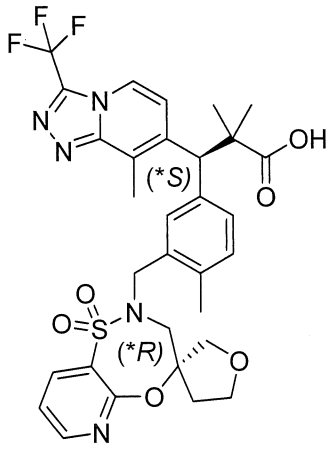


Bước A: Metyl (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp chứa metyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 160, 100 mg, 0,220 mmol), (*S)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 154, 63 mg, 0,25 mmol) kali cacbonat (153 mg, 1,11 mmol) và axetonitril (2 mL) được khuấy ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và huyền phù tạo thành được lọc. Phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề là dầu không màu (180 mg). Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z tìm được, 674,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-Đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm natri hyđroxit (42 mg,

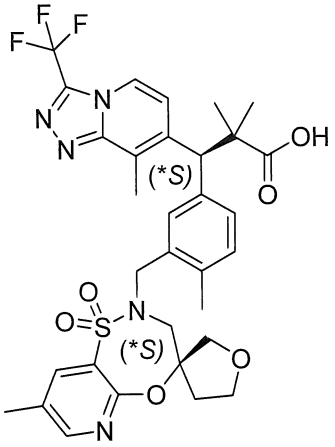
1,1 mmol) vào dung dịch khuấy chứa metyl (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (140 mg, 0,208) trong đioxan-nước (1:1, 3 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến 65 °C. Sau 6 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M đến khi độ pH bằng 5, sau đó tách chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến nhiều phần hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (điclometan-metanol) và sau đó được điều chế bằng HPLC pha ngược (cột Agela Durashell C18, 150 x 25 mm x 5 µm, dung dịch rửa giải: 38 %-68 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,225 % axit fomic) để tạo thành hợp chất tiêu đề (20 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,51 (br s, 1H), 8,55 (dd, J = 2,0, 4,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,8,77 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,21 (m, 2H), 7,20–7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,36 –4,20 (m, 2H), 3,97–3,89 (m, 1H), 3,83–3,75 (m, 1H), 3,72–3,67 (m, 1H), 3,59–3,49 (m, 2H), 3,38–3,37 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,77–1,68 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 382: Axit(*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-Đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (67 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng (*R)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 155) thay cho (*S)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,55 (br s, 1H), 8,55 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0, 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,8, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21–7,17 (m, 1H), 7,15–7,11 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,37–4,22 (m, 2H), 4,01–3,94 (m, 1H), 3,85–3,79 (m, 1H), 3,76–3,61 (m, 3H), 3,44–3,41 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,91–1,78 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

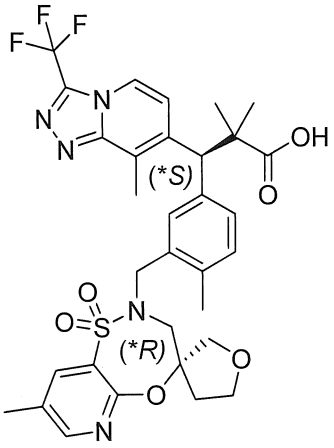
Ví dụ 383: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (57 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng (*S)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 156) thay cho (*S)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z tìm được, 674,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,52 (br s, 1H), 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,37–8,35 (m, 1H), 8,04–7,99 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 2H), 7,19–7,17 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,36–4,19 (m, 2H), 3,96–3,87 (m, 1H), 3,80–3,65 (m, 2H), 3,58–3,45 (m, 2H), 3,36–3,35 (m,

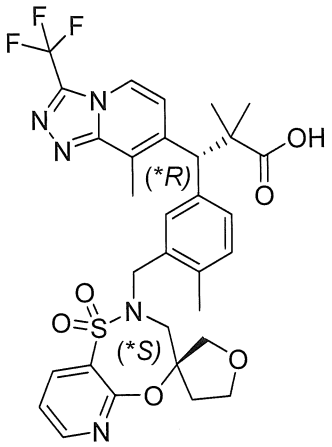
1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90–1,81 (m, 1H), 1,76–1,65 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ví dụ 384: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



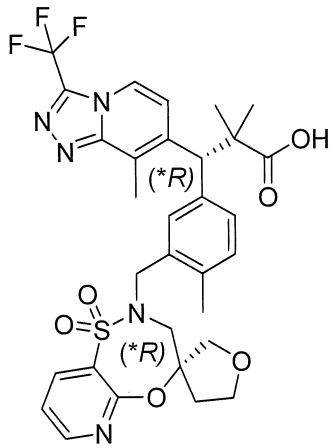
Hợp chất tiêu đề (97 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng (*R)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 157) thay cho (*S)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z tìm được, 674,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,54 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,39–8,35 (m, 1H), 8,04–8,00 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21–7,17 (m, 1H), 7,15–7,11 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,35–4,22 (m, 2H), 4,01–3,93 (m, 1H), 3,83–3,57 (m, 4H), 3,42–3,39 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,92–1,77 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ví dụ 385: Axit(*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-Đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



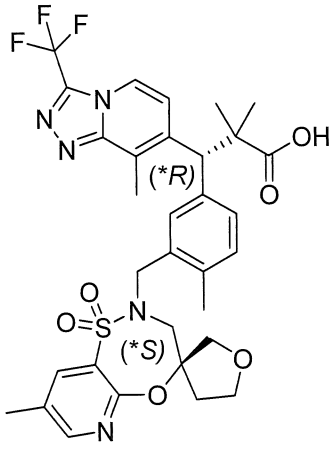
Hợp chất tiêu đề (42 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng metyl (*R)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 161 thay cho metyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,57 (br s, 1H), 8,56–8,53 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22–8,18 (m, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,37–4,20 (m, 2H), 3,97–3,88 (m, 1H), 3,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,60–3,48 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,79–1,66 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ví dụ 386: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-Đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (41 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng metyl (*R)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 161) thay cho metyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và (*R)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 155) thay cho (*S)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,57 (br s, 1H), 8,56–8,53 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22–8,18 (m, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,37–4,20 (m, 2H), 3,97–3,88 (m, 1H), 3,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,60–3,48 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,79–1,66 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

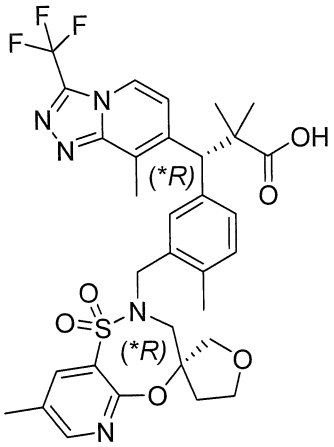
Ví dụ 387: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (76 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng metyl (*R)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 161) thay cho metyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và (**S*)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 156) thay cho (**S*)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z tìm được, 674,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,53 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21–7,17 (m, 1H), 7,15–7,11 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,35–4,21 (m, 2H), 4,01–3,93 (m, 1H), 3,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,75–3,71 (m, 1H), 3,69 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,61 (br d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,92–1,76 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

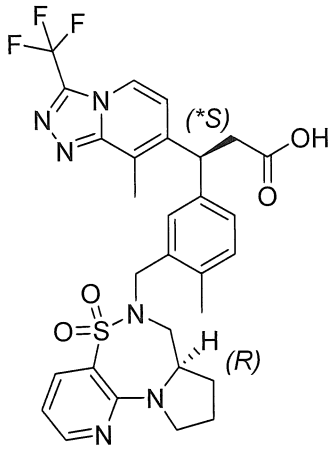
Ví dụ 388: Axit(**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((**R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (18 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 381, sử dụng metyl (**R*)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 161) thay cho metyl (**S*)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat và (**R*)-8'-metyl-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 157) thay cho (**S*)-2',3',4,5-tetrahyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z tìm được,

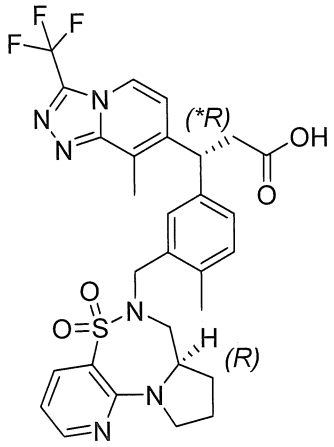
674,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19– 7,11 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 4,49–4,36 (m, 2H), 4,14–4,03 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,77–3,61 (m, 2H), 3,55 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10–2,06 (m, 1H), 1,84–1,75 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 389: Axit (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-Đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



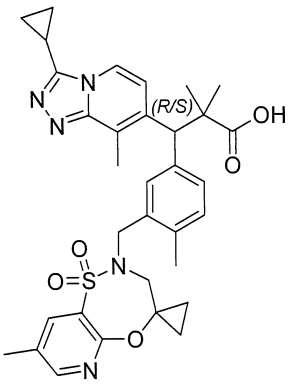
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 264, 86 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (41 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,35–8,31 (m, 1H), 8,02–7,97 (m, 1H), 7,26–7,20 (m, 1H), 7,20–7,16 (m, 1H), 7,16– 7,08 (m, 2H), 6,93–6,88 (m, 1H), 4,86–4,79 (m, 1H), 4,40–4,23 (m, 2H), 4,16–4,10 (m, 1H), 3,62–3,45 (m, 2H), 3,15–3,07 (m, 1H), 2,97–2,86 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00–1,87 (m, 1H), 1,71–1,51 (m, 2H), 1,46–1,35 (m, 1H).

Ví dụ 390: Axit(*R)-3-(3-(((R)-5,5-Đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong ví dụ 389 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z tìm được, 615,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,36–8,31 (m, 1H), 8,03–7,98 (m, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 7,18–7,10 (m, 3H), 6,95– 6,89 (m, 1H), 4,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30–4,15 (m, 3H), 3,68–3,57 (m, 1H), 3,51–3,42 (m, 1H), 3,08–2,90 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,92–1,78 (m, 1H), 1,75–1,57 (m, 2H), 1,45–1,35 (m, 1H).

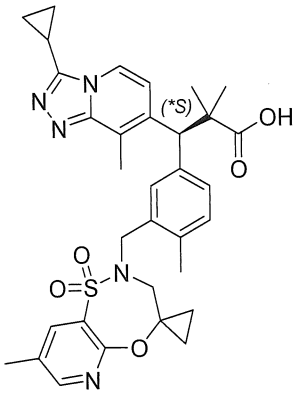
Ví dụ 391: Axit(R/S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: (*R/S*)- Metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 55, 201,7 mg, 0,495 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 131,8 mg, 0,549 mmol) và triphenylphosphin (210 mg, 0,801 mmol) trong THF (7,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (183 mg, 0,795 mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/hexan, 10 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (212,9 mg, sản lượng 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}N_5O_5S$, 629,3; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$.

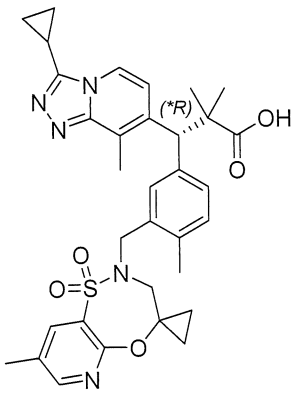
Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Thêm lithi hyđroxit chứa nước (2 M, 5 mL, 10 mmol) vào dung dịch chứa (*R/S*)-metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (300 mg, 0,105 mmol) trong MeOH (10 mL). Phản ứng được khuấy qua đêm ở 70 °C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được axit hóa đến pH 3-4 bằng HCl 1 M, sau đó được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng FCC (0-50 % MeOH/EtOAc) và được tinh chế lại bằng HPLC điều chế có tính axit (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA). Các phần cất tinh khiết tạo thành từ HPLC điều chế có tính axit được thu thập và làm đông khô đến khi khô để tạo hợp chất tiêu đề (125,1 mg, sản lượng 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 392: Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



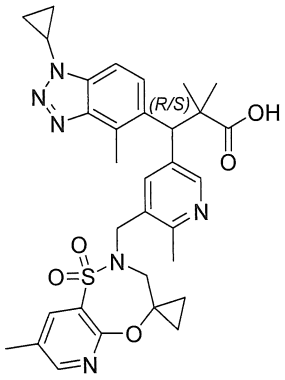
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 391) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AS-H, pha động: CO_2 80 %, MeOH 20 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (59 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 6H), 1,22 - 0,92 (m, 6H), 0,57 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 393: Axit(**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



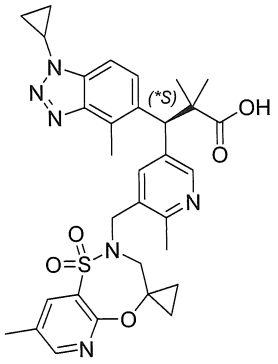
Đồng phân rửa giải thứ hai (45 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 392 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,47 – 1,29 (m, 6H), 1,22 – 0,92 (m, 6H), 0,55 – 0,37 (m, 2H).

Ví dụ 394: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



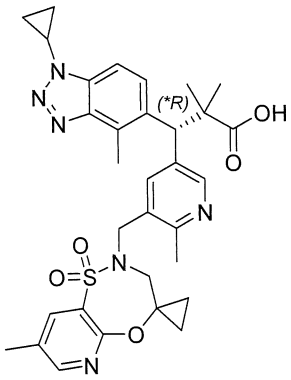
Hợp chất tiêu đề (200 mg, sản lượng 55 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 391, trong đó metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 56) được sử dụng thay cho metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 395: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic (Ví dụ 394) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AS-H, pha động: CO_2 80 %, MeOH 20 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (75 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,54 (m, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,36 - 4,13 (m, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,57 - 3,29 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,46 - 1,07 (m, 12H), 0,49 - 0,32 (m, 2H).

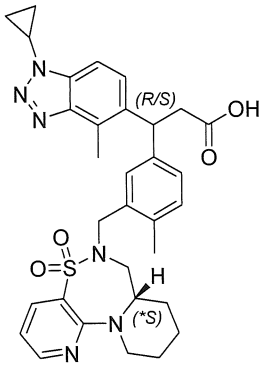
Ví dụ 396: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (61 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 395 được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm

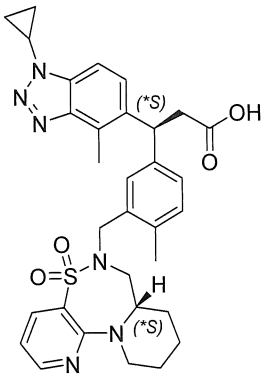
được, 617,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,54 (m, 1H), 8,25 - 8,22 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,37 - 4,11 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,58 - 3,27 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 3H), 1,50 - 1,23 (m, 12H), 0,48 - 0,28 (m, 2H).

Ví dụ 397: Axit(*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



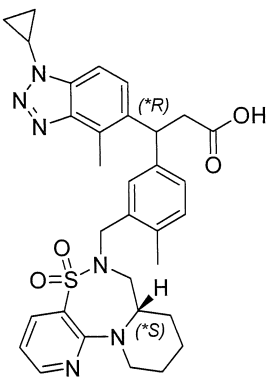
Hợp chất tiêu đề (480 mg, sản lượng 93 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 391, trong đó etyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Chất trung gian 32 Bước B) được sử dụng thay cho metyl 3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat và (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-điotiađiazepinung gian 2) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 616,2; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 398: Axit (**S*)-3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



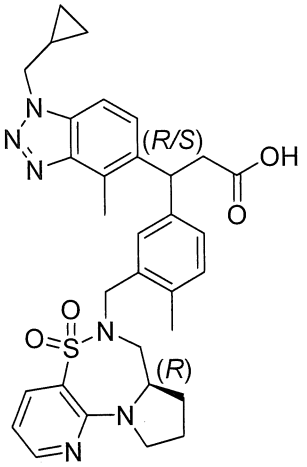
Hỗn hợp các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 397) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (bước tách thứ 1: Chiralpak IA, pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH, bước tách thứ 2: Chiralpak OD-H, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (188 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,21 - 3,01 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,51 - 1,21 (m, 9H).

Ví dụ 399: Axit(**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (191 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 398 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,2; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,69 - 1,46 (m, 3H), 1,40 - 1,14 (m, 7H).

Ví dụ 400: Axit3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoicvà muối trifloaxetat của nó.



Bước A: Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Dung dịch etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 11, Bước A, 218 mg, 0,535 mmol) trong DCM (2,1 mL) được xử lý bằng một phần tionyl clorua (0,16 mL, 2,2 mmol) trong không khí ở nhiệt độ phòng, đậy kín lọ và khuấy trong vài phút. Sau đó, phản ứng được xử lý bằng DMF (30 µL, 0,39 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí (kín) trong 55 phút. Tiếp đó, dung dịch được xử lý bằng $NaHCO_3$ 1 M 6 mL và 4 mL DCM và được khuấy trong 10 phút. Lớp nước được tách chiết bằng DCM (4 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc để tạo thành hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng trong (211 mg, 92 %), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần

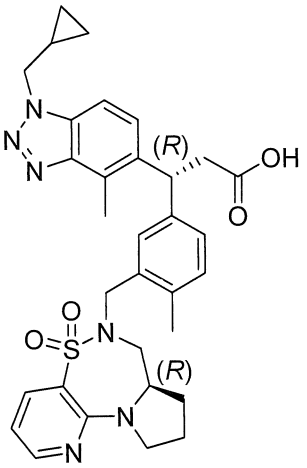
tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$, 425,2; m/z tìm được, 426,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Lọ được nạp bằng 3 rây phân tử Å (1 hạt; mới được hoạt hóa trong môi trường chân không bằng súng bắn nhiệt trong 2 phút), (*R*) -6,7, 7a, -6,7, 10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 63,9 mg, 0,267 mmol) và DMF (0,6 mL). Dung dịch được khuấy trong điều kiện áp suất argon dương (đậy nắp) trong 10 phút, sau đó được xử lý bằng natri hyđrua (60,8 % phân tán trong dầu khoáng) (13,8 mg, 0,35 mmol) trong một phần ở nhiệt độ phòng trong không khí. Phản ứng được đóng kín ngay và được khuấy trên bình đá lạnh trong điều kiện áp suất argon dương trong 10 phút, sau đó xử lý bằng dung dịch etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat trong DMF (0,53 mL, 0,46 M, 0,244 mmol) từng giọt trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trên bình đá lạnh trong 1,5 giờ, sau đó lấy ra khỏi bình đá lạnh và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Phản ứng được dập tắt bằng NaH_2PO_4 3 mL 1 M và tách chiết bằng EtOAc (2 X 3 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để tạo thành hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng trong (146 mg), được dùng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_4S$, 628,3; m/z tìm được, 629,4 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit trifloaxetat 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Lọ chứa etyl 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (146 mg, 0,233 mmol) được nạp bằng THF (1 mL), MeOH (1 mL) và NaOH (3 M trong H_2O) (0,25 mL, 0,75 mmol), và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí (đậy nắp) trong 30 phút, sau đó khuấy trong 30 phút ở 60 °C. Phản ứng được cô đặc và phần cặn được phân chia với 0,75 mL HCl 1 M, 1 mL NaH_2PO_4 1 M và 5 mL EtOAc. Lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (1 X 2 mL) và hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô đặc để tạo thành axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)propanoic. Hợp chất được tinh chế bằng HPLC pha đảo C18 (10-90 % CH_3CN-H_2O, 0,1 % TFA) để tạo axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic là muối axit trifloaxetic của nó (145 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 - 8,17 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 3H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 3H), 2,94 - 2,76 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 0,65 - 0,47 (m, 4H).

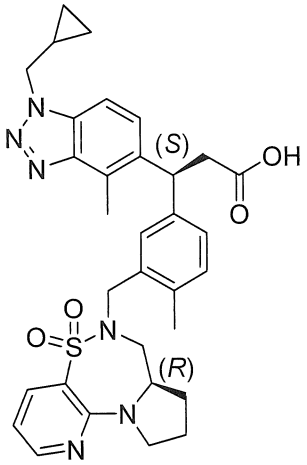
Ví dụ 401: Axit (**R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Hỗn hợp đồng phân chứa axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic là muối axit trifloaxetic (Ví dụ 400, 140 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IA, 250 x 20 mm, pha động: 65 % CO_2, 35 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (44 mg, 31 %) được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,09 (d, J =

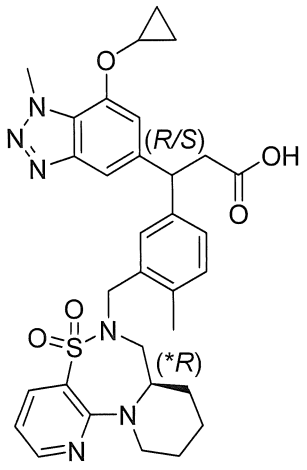
1,5 Hz, 3H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 3H), 4,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,63 (td, J = 5,6, 8,1 Hz, 2H), 0,50 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 402: Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg, 29 %) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 401 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_4S$, 600,3; m/z tìm được, 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 5,8, 10,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,51 - 1,33 (m, 2H), 0,67 - 0,47 (m, 4H)

Ví dụ 403: Axit3-(7-Xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic và muối trifloaxetic của nó

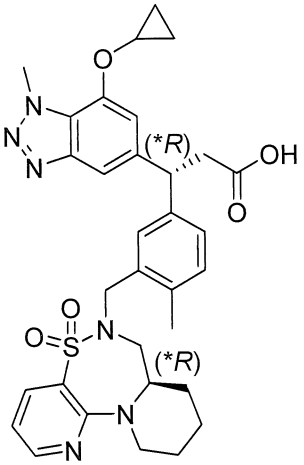


Bước A: Metyl 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Lọ được nạp điện tích bằng (**R*) -7,7a, 8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo [2,1-d: 2 ', 3'-f] [1,2,5] tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 57,5 mg, 0,227 mmol) và DMF (0,52 mL). Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng natri hyđrua (60,8 % phân tán trong dầu khoáng) (11,1 mg, 0,281 mmol) trong một phần ở nhiệt độ phòng trong không khí. Phản ứng được đóng kín ngay và khuấy trong 10 phút trên bình đá lạnh trong môi trường áp suất argon dương, sau đó được xử lý bằng dung dịch chứa metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat trong DMF (0,448 mL, 0,46 M, 0,206 mmol) nhỏ giọt trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trên bình đá lạnh trong 20 phút. Phản ứng được dập tắt bằng NaH_2PO_4 3 mL 1 M và tách chiết bằng EtOAc (2 X 3 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để tạo thành hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng trong (142 mg), được dùng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; m/z tìm được, 631,3 $[M+H]^+$.

Bước B: 3-(7-Xyclopropoxy-1-metyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic axit trifloaxetat. Metyl 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (130 mg, 0,206 mmol) được xử lý bằng LiOH (1 M trong H_2O) (0,62 mL, 0,62 mmol), MeOH (0,82 mL) và THF (0,82 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong không khí (đậy nắp) ở 60 °C trong 40 phút, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và điều chỉnh độ pH ~ 2 với

4,3 eq TFA (68 uL), đem đến thể tích 3 mL với MeOH và được lọc qua đầu lọc 0,45 um để thu được axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hợp chất này được tinh chế bằng HPLC pha đảo C18 (10-90 % CH_3CN-H_2O, 0,1 % TFA) để tạo axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic là muối trifloaxetic của nó (84 mg, 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,29 (dt, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 6,96 (ddd, J = 1,5, 4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,37 - 4,35 (m, 3H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 4H), 2,22 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 3H), 1,28 - 1,11 (m, 1H), 0,92 - 0,73 (m, 4H).

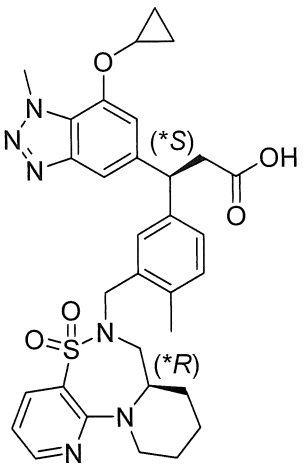
Ví dụ 404: Axit (**R*)-3-(7-Xyclopropoxy-1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Hỗn hợp các đồng phân trifloaxetat axit 3-(7-xyclopropoxy-1-metyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 403, 79 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa

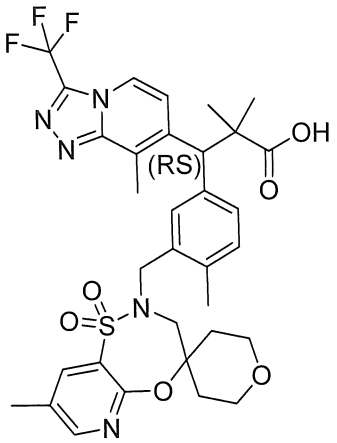
giải thứ nhất (28 mg, 35 %) được đặt ký hiệu (*S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 5H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 4,06 (td, J = 4,7, 13,3 Hz, 1H), 3,96 (tt, J = 3,0, 6,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 4H), 2,96 (ddd, J = 3,5, 10,2, 13,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 0,93 - 0,72 (m, 4H).

Ví dụ 405: Axit(*S*)-3-(7-Xyclopropoxy-1-metyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Đồng phân rửa giải thứ hai (31 mg, 39 %) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 404 được đặt ký hiệu (*R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 4,5, 7,6 Hz, 1H), 4,63 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 5H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 12,4, 13,4 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,40 (m, 3H), 1,32 - 1,25 (m, 3H), 0,93 - 0,73 (m, 4H).

Ví dụ 406: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: (3-(((tert-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch nBuLi (2,95 mL, 2,5 M trong hexan, 7,38 mmol) ở -78 °C vào ((5-bromo-2-metylbenzyl)oxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 1,78 g, 5,67 mmol) trong THF (80 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ. Thêm vào từng giọt 8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-carbalđehyt (Chất trung gian 28, 1,30 g, 5,67 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 4 giờ và được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (40 mL). Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,60 g, 60,6 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,21; m/z tìm được, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (d, J = 8,5 Hz, 6H).

Bước B: Metyl 3-(3-(((tert-Butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm 2,2,2-Tricloaxetonitril (1,29 g, 8,94 mmol) và DBU (80,0 mg, 0,525 mmol) vào (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)metanol (1,60 g, 3,44 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Sau đó, thêm tuần tự ((1-Metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,38 g, 7,90 mmol) và bis(triflometansulfonyl)imit (96,6 mg,

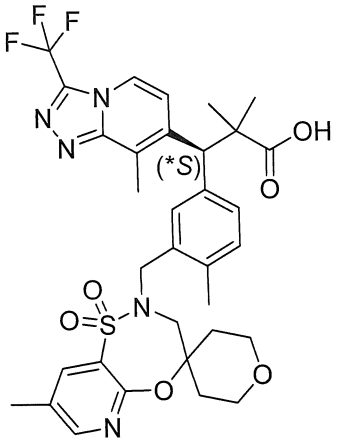
0,344 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, thêm tuần tự ((1-Metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,38 g, 7,90 mmol) và bis(triflometansulfonyl)imit (96,6 mg, 0,344 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,20 g, 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,26; m/z tìm được, 550,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (d, J = 3,6 Hz, 6H).

Bước C: Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hòa tan metyl 3-(3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (550 mg, 1,00 mmol) trong DCM (10 mL) và thêm vào $SOCl_2$ (0,31 mL, 4,33 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (400 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}ClF_3N_{33}$, 453,14; m/z tìm được, 454,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Bước D: Axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm DMF (0,5 mL) vào hỗn hợp khuấy 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-Hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 200 mg, 0,703 mmol) và KOtBu (118 mg, 1,05 mmol). Sau 10 phút, thêm vào dung dịch metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (319 mg, 0,703 mmol) trong DMF (0,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung và lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm LiOH (3 M, 1 mL) vào phần cặn trong THF (1 mL)

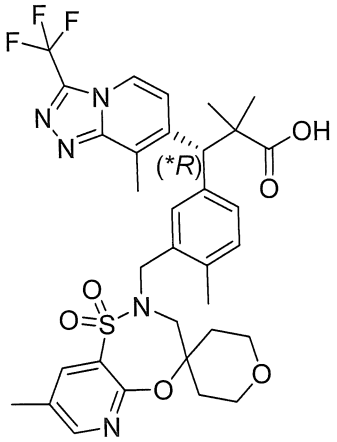
và MeOH (1 mL), hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50 °C trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 31 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8,17-8,20 (m, 2H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 2H).

Ví dụ 407: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



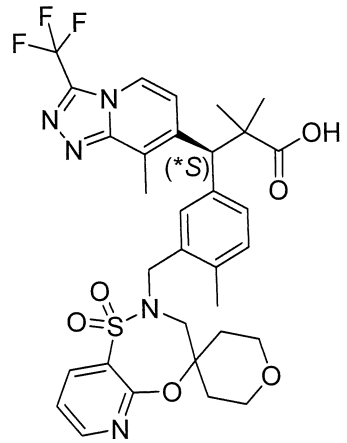
Hỗn hợp các đồng phân axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 406, 150 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: OZ-H 2 x 25 cm, pha động: CO_2 60 %, MeOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (68 mg) được định rõ (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$,

Ví dụ 408: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (53 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 407 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z tìm được, 688,3 $[M+H]^+$,

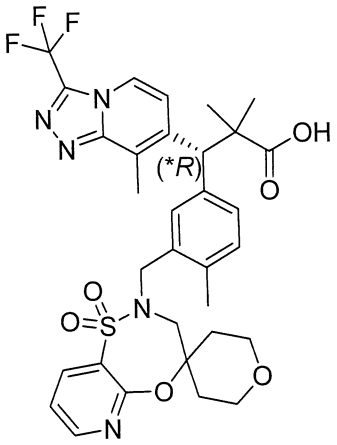
Ví dụ 409: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



3-(3-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic axit (111 mg, 23,4 % sản lượng)

được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 406 trong đó 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-Hexahydrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước D. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z tìm được, 674,3 $[M+H]^+$. Hỗn hợp gồm các đồng phân chứa axit (R/S)3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-4-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (106 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IC 2 x 25 cm, pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (44 mg) được định rõ (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z tìm được, 674,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,59 - 4,37 (m, 2H), 4,09 - 3,93 (m, 2H), 3,74 - 3,31 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,66 - 1,45 (m, 4H), 1,40 –1,10 (m, 6H).

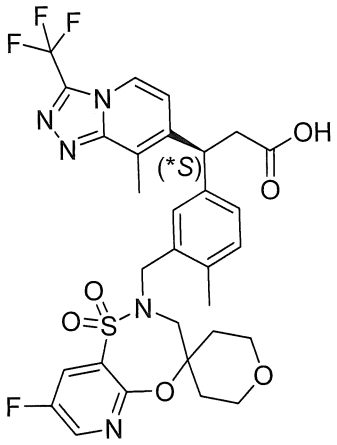
Ví dụ 410: Axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (42 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 409, được đặt ký hiệu (*R): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z tìm được, 674,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H),

8,18 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,15 (m, 3H), 7,04 (br s, 2H), 4,95 – 4,78 (m, 1H), 4,62 – 4,34 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 2H), 3,69 – 3,40 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

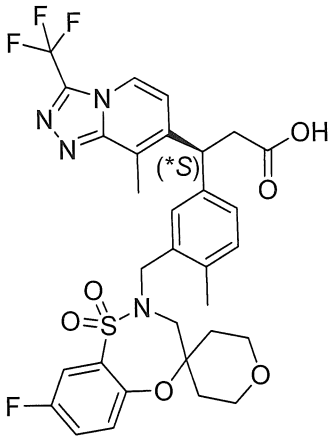
Ví dụ 414: Axit (*S)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 146 mg, 0,347 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm iPr_2NEt (0,5 mL) vào hỗn hợp gồm 8'-floro-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 166, 100 mg, 0,347 mmol), etyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (152 mg, 0,347 mmol) trong CH_3CN. Hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm NaOH (1 M, 2 mL) vào phần cặn trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (35 mg, 15 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{29}F_4N_5O_6S$, 663,18; m/z tìm được, 664,2

$[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,98-4,85 (m, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 3,00 - 2,77 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,23 - 1,01 (m, 2H).

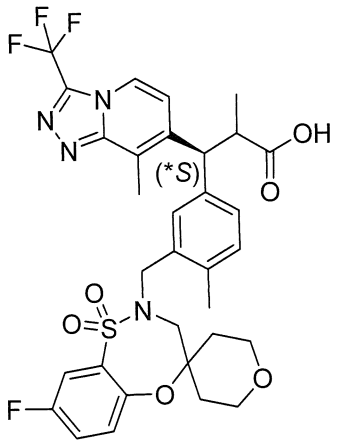
Ví dụ 415: Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 519 mg, 1,23 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm iPr_2NEt (0,5 mL) vào hỗn hợp gồm 8-floro-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro [benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran] 1,1-đioxit (Chất trung gian 164, 352 mg, 1,23 mmol) và etyl (*S)-3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl)-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (540 mg, 1,23 mmol) trong CH_3CN (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo thành hợp chất tiêu đề (650 mg, 94,1 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_4N_4O_6S$, 690,21; m/z tìm được, 690,8 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm NaOH (1 M, 2 mL) vào etyl(*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (100 mg) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (63 mg, 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{30}F_4N_4O_6S$, 662,18; m/z tìm được, 662,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,51 - 4,25 (m, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 4H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 2H).

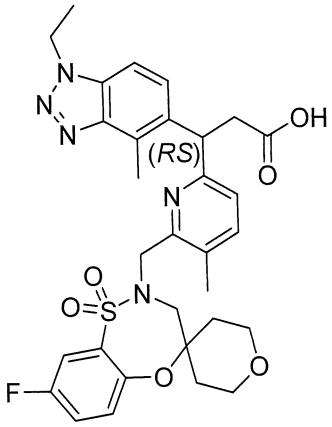
Ví dụ 416: Axit (3S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thêm từng giọt LDA (0,796 mL, 1,0 M trong THF, 0,796 mmol) ở -78 °C vào etyl (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-

pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 415, Bước A; 250 mg, 0,362 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm vào metyl iođua (0,0563 mL, 0,905 mmol) trong THF (1 mL). Dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm vào dung dịch bão hòa NH_4Cl (5 mL). Lớp nước được tách chiết bằng CH_2Cl_2 (15 mL x 3). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Thêm NaOH (1 M, 2 mL) vào phần cặn trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % etanol/CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất tiêu đề (51 mg, sản lượng 21 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{32}F_4N_4O_6S$, 676,20; m/z tìm được, 677,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,31 (m, 3H), 3,51 – 3,27 (m, 3H), 3,17 – 2,99 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,44 – 1,28 (m, 2H), 1,10 – 0,92 (m, 5H).

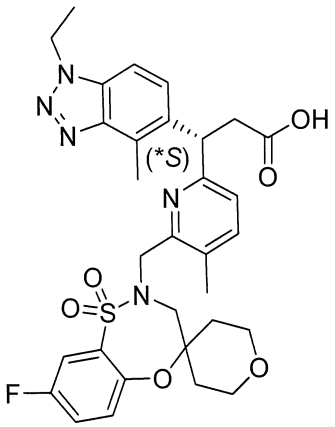
Ví dụ 417: Axit 3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic



Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoat (Chất trung gian 115, 382 mg, 1,50 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm iPr_2NEt (0,5 mL) vào hỗn hợp của phần cặn và 8-floro-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran] 1,1-đioxit (Chất trung gian 164, 431 mg, 1,50 mmol) trong CH_3CN (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm NaOH (1 M, 2 mL) vào phần cặn trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (44 mg, 4,3 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; m/z tìm được, 624,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 4,72 - 4,50 (m, 4H), 3,74 - 3,57 (m, 2H), 3,56 - 3,37 (m, 4H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 3H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 2H).

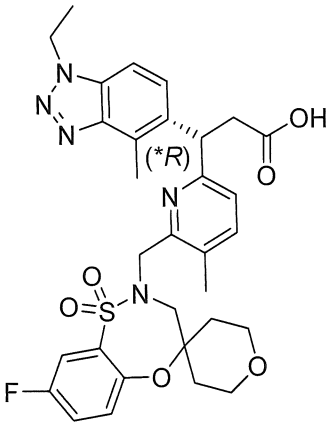
Ví dụ 418: Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic



Hỗn hợp axit 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic (44 mg, Ví dụ 417) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO2, 40 % MeOH) để tạo ra

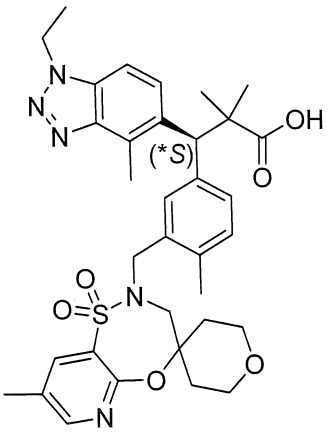
hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (19 mg) được định rõ (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; m/z tìm được, 624,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 419: Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)propanoic



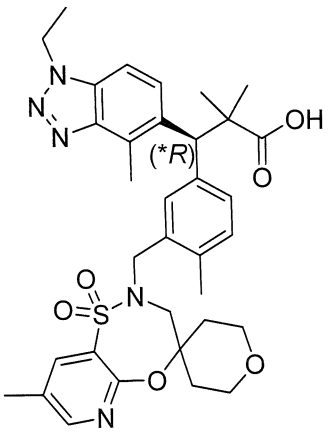
Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (21 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 418 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}FN_5O_6S$, 623,22; m/z tìm được, 624,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 420: Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



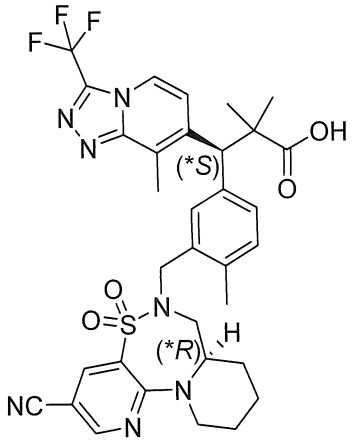
Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (23 mg, sản lượng 10 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 14, trong đó 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37) đã được sử dụng trong Bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; m/z tìm được, 648,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,36 - 1,22 (m, 5H), 1,12 - 1,08 (s, 3H), 1,02 - 0,93 (m, 1H), 0,85 - 0,75 (m, 1H). Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (23 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 60 % CO2, 40 % iPrOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (5 mg) được định rõ (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; m/z tìm được, 648,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 421: Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (5 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 420 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{41}N_5O_6S$, 647,28; m/z tìm được, 648,3 $[M+H]^+$.

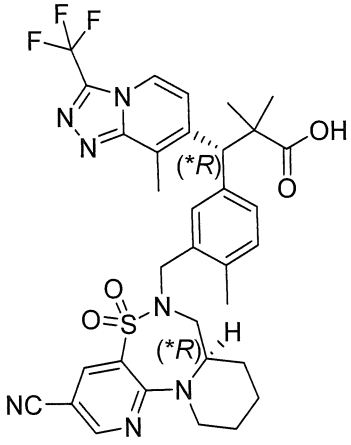
Ví dụ 422: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic



Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48, 218 mg, 0,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp gồm (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian10, 142 mg, 0,500 mmol), metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (229 mg, 0,500 mmol) và *i*Pr_2NEt (0,5 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Phần cặn được hòa tan lại vào pyriđin (2 mL). Thêm vào lithi iođua (30 mg, 0,224 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 150 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Thêm vào nước (20 mL) và độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khoảng 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 % metanol/CH_2Cl_2)

để tạo ra axit 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (94 mg, 27 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (94 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IG 2 x 25 cm, pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (41 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 2H), 4,33 - 4,13 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,75 - 1,53 (m, 3H), 1,47 - 1,29 (m, 9H).

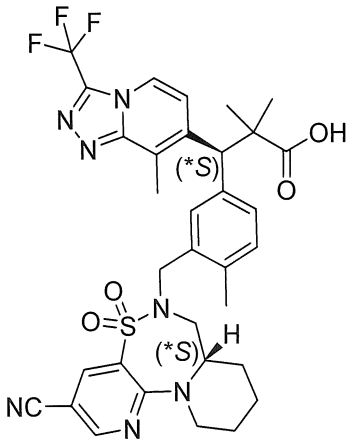
Ví dụ 423: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (35 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 422, được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): cho $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (d,

J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,43 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,79 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,21 (m, 10H).

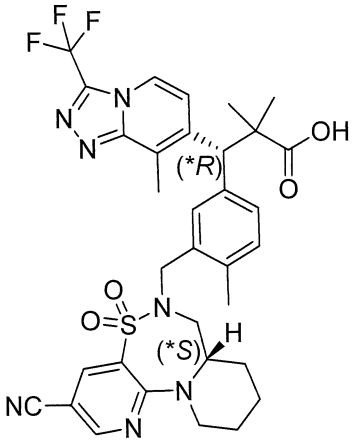
Ví dụ 424: Axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic



Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48, 218 mg, 0,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp gồm (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 11, 142 mg, 0,500 mmol), metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat(229 mg, 0,500 mmol) và *i*Pr_2NEt (0,5 mL) trong CH_3CN (3 mL) được gia nhiệt ở 150 °C trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp được cô đặc. Phần cặn được hòa tan lại vào pyriđin (2 mL) và thêm vào lithi iođua (30 mg, 0,224 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 150 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Thêm vào nước (20 mL) và độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khoảng 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo ra axit 3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-

hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (100 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp chứa axit 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (100 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: AD-H 2 x 25 cm, pha động: 15-24 % isopropanol (0,1 % đietylamin)/CO_2) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (55 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,86 - 1,62 (m, 3H), 1,58 - 1,46 (m, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 6H).

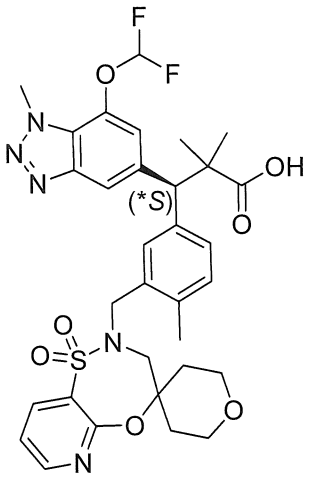
Ví dụ 425: Axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (35 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 424 được đặt ký hiệu (*R): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z tìm được, 682,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz,

1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,38 – 3,12 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,32 (m, 9H),3,50 – 3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,86 – 1,62 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 6H).

Ví dụ 426: Axit (S)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Bước A: (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt nBuLi (0,700 mL, 2,5 M trong hexan, 1,75 mmol) ở -78 °C vào ((5-bromo-2-metylbenzyl)oxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 312 mg, 0,99 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ. Thêm vào từng giọt 7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbalđehyt (Chất trung gian 164, 227 mg, 0,99 mmol) trong THF (5 mL) và dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (20 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, để tạo hợp chất tiêu đề (329 mg, 71,6 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3Si$, 463,6; m/z tìm được, 464,2 $[M+H]^+$.

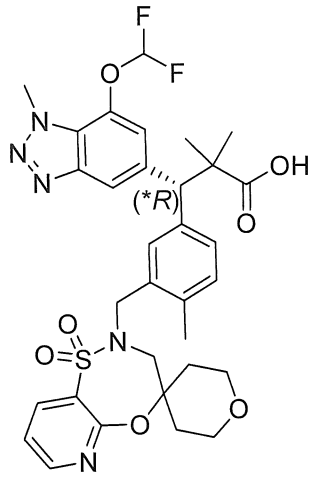
Bước B: Metyl (S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm 2,2,2-Tricloaxetonitril (266 mg, 1,85 mmol) và DBU (5 uL, 0,0330 mmol) vào (3-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-4-

metylphenyl)(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol (329 mg, 0,710 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp trong 45 phút. Sau đó, thêm tuần tự ((1-Metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (294 mg, 1,68 mmol) và bis(triflometansulfonyl)imit (21,0 mg, 0,070 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết bằng DCM (50 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10 mL) và $SOCl_2$ (0,257 mL, 3,54 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (250 mg, 57 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3$, 451,9; m/z tìm được, 452,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (*S)-3-(7-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Hỗn hợp gồm 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 89 mg, 0,33 mmol), metyl (S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (148 mg, 0,33 mmol) và *i*Pr_2NEt (0,5 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Thêm LiOH (3 M, 1 mL) vào phần cặn trong THF (1 mL) và MeOH (1 mL), hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70 °C trong 8 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo axit 3-(7-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (46 mg, 21 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; m/z tìm được, 672,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp chứa axit 3-(7-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (46 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IG 2 x 25 cm, pha động: 20 % Metanol (0,1 % NPA)/CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (12 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối

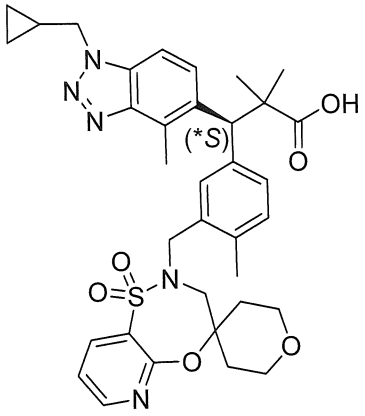
lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; m/z tìm được, 672,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,40 (m, 1H), 8,26 – 8,12 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,23 – 6,91 (m, 5H), 6,49-6,85 (m, 1H), 4,66 – 4,30 (m, 6H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,55 – 3,39 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,61-0,74 (m, 10H).

Ví dụ 427: Axit (R*)-3-(7-(điflometoxy)-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (12 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 426 được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; m/z tìm được, 672,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,40 (m, 1H), 8,25 - 8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 - 7,01 (m, 5H), 6,49-6,85 (m, 1H), 4,62 - 4,35 (m, 6H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,58 - 3,33 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,60 - 0,74 (m, 10H).

Ví dụ 428: Axit (S*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Bước A: (5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol. Thêm từng giọt dung dịch *n*-BuLi (4,8 mL, 2,5 M trong Hexan, 12 mmol) ở -78 °C vào ((5-bromo-2-metylbenzyl)oxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (Chất trung gian 19, 2,93 g, 9,29 mmol) trong THF (120 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ. Thêm vào từng giọt 1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbalđehyt (Chất trung gian 119, 2,00 g, 9,29 mmol) trong THF (10 mL), và dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa chứa nước (100 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan), tạo ra hợp chất tiêu đề (2,60 g, 61,8 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{36}N_4O_2Si$, 452,26; m/z tìm được, 453,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,17 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,69 - 0,58 (m, 2H), 0,53 - 0,43 (m, 2H), 0,00 (s, 6H).

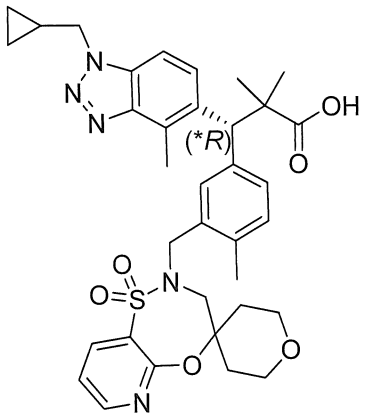
Bước B: metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Thêm 2,2,2-Tricloroaxetonitril (1,08 g, 7,48 mmol) và DBU (20,3 µL, 0,136 mmol) vào (5-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanol (1,08 g, 2,87 mmol) trong axetonitril (30 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Sau đó, thêm tuần tự ((1-Metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (1,19 g, 6,83 mmol) và bis(triflometansulfonyl)imit (87,0 mg, 0,31 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được dập tắt

bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (20 mL) và được tách chiết bằng DCM (50 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (20 mL) và $SOCl_2$ (1,04 mL, 14,3 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % EtOAc/Hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (394 mg 31,1 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{29}ClN_4O_2$, 440,2; m/z tìm được, 441,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (*S)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4,7-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Hỗn hợp gồm 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 92 mg, 0,34 mmol), metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (394 mg, 0,894 mmol) và *i*Pr_2NEt (0,5 mL) được khuấy và gia nhiệt 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Thêm LiOH (3 M, 1 mL) vào phần cặn trong THF (1 mL) và MeOH (1 mL), hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70 °C trong 8 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành axit 3-(1-(xyclopropylmetyl)-4,7-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (40 mg, 18 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_7S$, 671,22; m/z tìm được, 672,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp chứa axit 3-(7-(điflometoxy)-1,4-đimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (40 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: AD-H 2 x 25 cm, pha động: 30 % Metanol(0,2 %NPA)/CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (12 mg) được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,27; m/z tìm được, 661,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,63 - 4,40 (m, 3H), 3,97 - 3,88

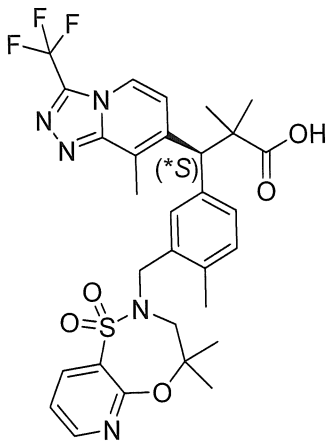
(m, 1H), 3,54 - 3,33 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,54 - 1,22 (m, 13H), 0,67 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H).

Ví dụ 429: Axit (R*)-3-(1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (13 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 428 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_6S$, 660,27; m/z tìm được, 661,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 5,07 - 4,94 (m, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 3H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,55 - 3,33 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,54 - 1,25 (m, 13H), 0,68 - 0,56 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H).

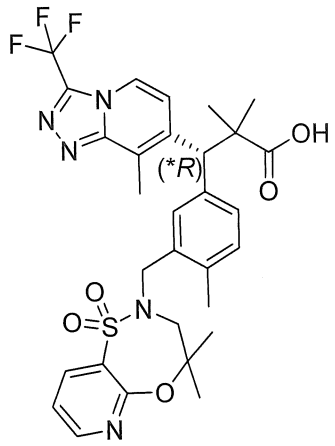
Ví dụ 430: Axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào metyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 48, 218 mg, 0,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo ra metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hỗn hợp gồm 4,4-đimetyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 82, 784 mg, 0,34 mmol), metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (226 mg, 0,500 mmol) và *i*Pr$_2$NEt (0,5 mL) trong CH_3CN (3 mL) được khuấy và gia nhiệt ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Thêm LiOH (3 M, 1 mL) vào phần cặn trong THF (1 mL) và MeOH (1 mL), hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70 °C trong 8 giờ. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (380 mg) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z tìm được, 632,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp chứa axit (3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (380 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IG 5 µm 250x20 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân đối hình rửa giải thứ nhất (61 mg) được

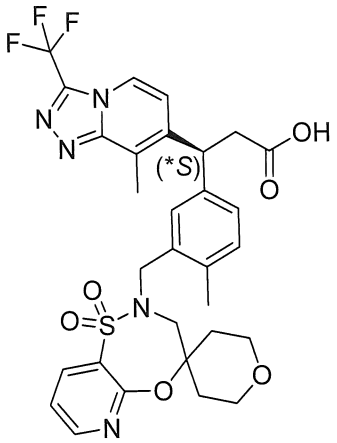
đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z tìm được, 632,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 - 8,38 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 3H), 7,07 - 6,94 (m, 2H), 6,46 - 6,26 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 2H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 12H).

Ví dụ 431: Axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



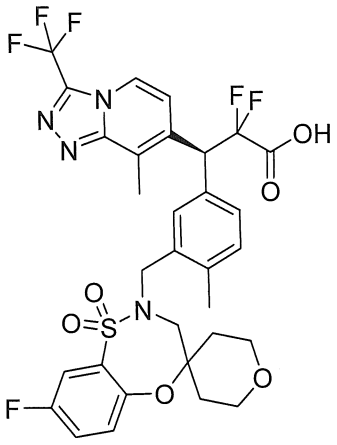
Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (56 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 430 được đặt ký hiệu (*R): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z tìm được, 632,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,33 (m, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 3H), 7,07 - 6,94 (m, 2H), 6,78 - 6,57 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 2H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,41 - 1,15 (m, 12H).

Ví dụ 432: Axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Thêm tionyl clorua (50 mg, 0,42 mmol) vào etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 120 mg, 0,285 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm iPr_2NEt (0,5 mL) vào hỗn hợp gồm 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 95 mg, 0,35 mmol) và etyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat trong CH_3CN (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm NaOH (1 M, 2 mL) vào phần cặn trong THF (2 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Thêm nước (5 mL), pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến ~ 3-4 bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (72 mg, 39 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,19; m/z tìm được, 645,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,15 (m, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 1H), 4,60 - 4,39 (m, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (s, 3H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 2H).

Ví dụ 433: Axit (*S)-2,2-điflo-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

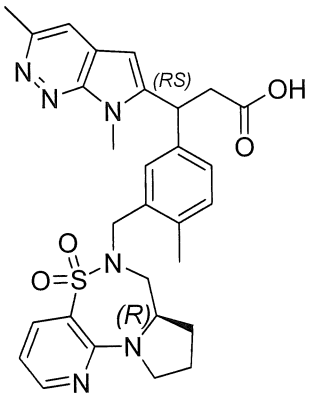


Bước A: Etyl (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm tionyl clorua (200 mg, 1,69 mmol) vào etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 519 mg, 1,23 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm iPr_2NEt (0,5 mL) vào hỗn hợp gồm 8-floro-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro [benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran] 1,1-đioxit (Chất trung gian 165, 352 mg, 1,23 mmol) và etyl (*S)-3-(3- (clometyl)-4-metylphenyl)-3- (8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (540 mg, 1,23 mmol) trong CH_3CN (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, tạo thành hợp chất tiêu đề (650 mg, 94,1 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{34}F_4N_4O_6S$, 690,21; m/z tìm được, 690,8 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-điflo-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (300 mg, 0,434 mmoL) trong THF (2 mL) được làm lạnh đến -78 °C. Sau đó, thêm vào LDA (1,17 mL, 1,17 mmol, 1 M trong hexan/THF). Sau đó, phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 30 phút và tiếp theo là thêm N-floro-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (301 mg, 0,956 mmol). Sau đó, phản ứng được khuấy

trong 15 phút ở -78 °C và được loại bỏ/lấy ra khỏi axeton/bình đá khô và để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (5 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Quá trình tách chiết này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (10 % metanol/CH_2Cl_2) để tạo hợp chất tiêu đề (35 mg, 12 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{28}F_6N_4O_6S$, 698,64; m/z tìm được, 699,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,15 (m, 6H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 2H), 1,25 - 1,04 (m, 2H).

Ví dụ 434: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm tuần tự axit (3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (2,05 g, 12,3 mmol), Et_3N (1,72 mL, 12,3 mmol) và clo(1,5-xyclooctađien)rođi(I) đime(207 mg, 12,3 mmol) vào dung dịch chứa etyl (*E*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)acrylat (Chất trung gian 174 2,00 g, 8,15 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan (56 mL) và nước (khử ion hóa, 27 mL). Bình phản ứng đã được rút khí và đổ đầy lại khí Ar. Hỗn hợp được gia nhiệt trong bình dầu ở 95 °C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước (mỗi loại 25 mL). Pha chứa nước được tách chiết bằng EtOAc (2 X 25 mL). Những chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được

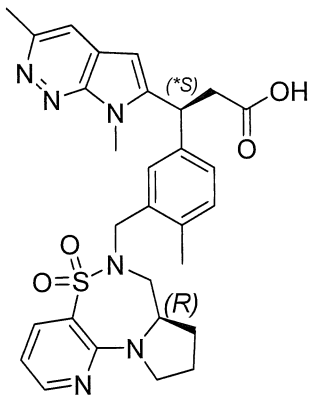
tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (2,70 g, 90 %) ở dạng bọt nhẹ nâu vàng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,2; m/z tìm được, 368,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 3H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 16,0, 8,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,0, 6,7 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Dung dịch gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (450 mg, 1,23 mmol), (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4, 293 mg, 1,23 mmol), và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (423 mg, 1,84 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (650 mg, 90 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,3; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,06 (dt, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 6,86 - 6,78 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,72 (td, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 2H), 4,22 - 4,01 (m, 3H), 3,80 - 3,42 (m, 4H), 3,29 - 3,10 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,77 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 2,28 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 2,03 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 3H).

Bước C: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (650 mg, 1,10 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (10,0 mL, 10,0 mmol), THF (10 mL) và etanol (0,65 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl

axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (598 mg, 97 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,31 (s, 2H), 8,28 (dt, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 14,7, 3,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,24 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).

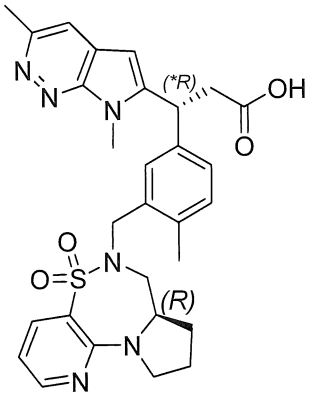
Ví dụ 435: Axit (*S)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp chứa axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic các đồng phân (Ví dụ 434, 598 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động đẳng dòng: 70 % CO_2, 30 % MeOH (0,3 % *i*$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (276 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,31 (s,

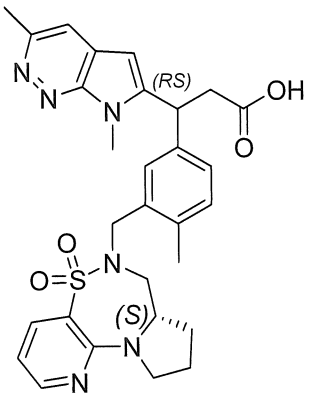
2H), 8,28 (dt, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,82 (td, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 14,7, 3,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 19,4, 14,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,24 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).

Ví dụ 436: Axit (*R)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (300 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 435 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,31 (s, 2H), 8,28 (dt, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,82 (td, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 14,7, 3,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 19,4, 14,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,24 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).

Ví dụ 437: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

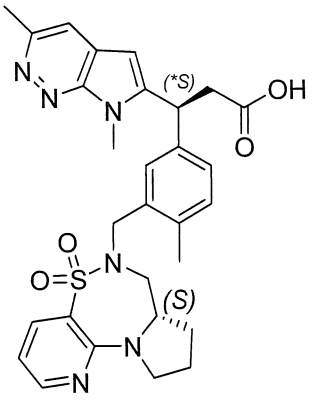


Bước A: Etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Dung dịch gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 434, Bước A, 450 mg, 1,23 mmol), (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 75, 293 mg, 1,23 mmol), và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (423 mg, 1,84 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (650 mg, 90 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,3; m/z tìm được, 589,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,20 (m, 1H), 8,06 (dt, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,72 (td, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,22 - 4,01 (m, 3H), 3,80 - 3,42 (m, 4H), 3,29 - 3,10 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,77 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 2,28 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 2,03 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 3H).

Bước B: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (650 mg, 1,10 mmol), dung dịch NaOH chứa nước

1 M (10,0 mL, 10,0 mmol), THF (10 mL) và etanol (0,65 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (600 mg, 97 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dt, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,17 - 6,97 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 8,3, 5,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,5, 12,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,74 - 3,44 (m, 6H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 16,2, 6,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,34 (m, 1H).

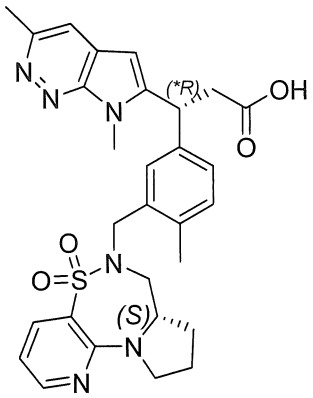
Ví dụ 438: Axit (**S*)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 437, 600 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 60 % CO_2, 40 % MeOH (0,3 % *i*$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa

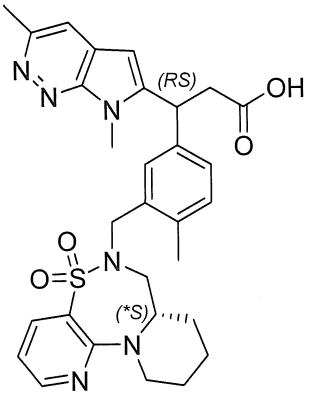
giải thứ nhất (276 mg) đã được đặt ký hiệu (*S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 5H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,0, 8,8 Hz, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96 - 1,72 (m, 3H), 1,44 - 1,39 (m, 1H).

Ví dụ 439: Axit (*R)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (293 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 438 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,2; m/z tìm được, 561,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 4,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 3,56 (td, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,5, 6,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,63 (p, J = 6,0 Hz, 1H).

Ví dụ 440: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

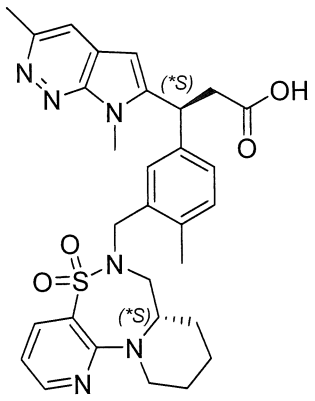


Bước A: Etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Dung dịch gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 434, Bước A, 400 mg, 1,09 mmol), (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2, 260 mg, 1,03 mmol) và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (428 mg, 1,63 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (650 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,2; m/z tìm được, 603,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,20 (m, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,44 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,23 - 6,99 (m, 3H), 6,80 (td, J = 7,4, 4,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,52 - 4,47 (m, 2H), 4,26 - 4,00 (m, 5H), 3,76 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,30 - 2,91 (m, 5H), 2,76 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (m, 3H).

Bước B: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-

f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (650 mg, 1,08 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (10,0 mL, 10,0 mmol), THF (10 mL) và etanol (0,65 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (612 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 3H), 8,28 (td, J = 4,4, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 3H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 2H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 3,74 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 3,36 - 2,99 (m, 5H), 2,81 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 1,81 - 1,58 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 2H).

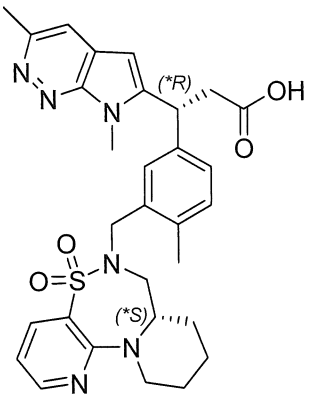
Ví dụ 441: Axit (**S*)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp chứa axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 440, 612 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động đẳng dòng: 70 % CO_2, 30 % MeOH (0,3 % *i*$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ

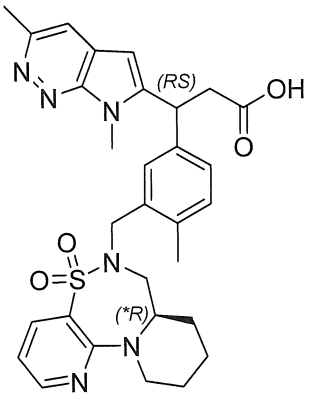
nhất (291 mg) đã được đặt ký hiệu (*S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,69 (dd, J = 8,9, 6,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 2H), 4,20 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 13,5, 11,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,65 (dt, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 2H), 1,34 - 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 442: Axit (*R)-3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (299 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 441 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,7; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 19,8, 13,2 Hz, 2H), 4,17 (dt, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 4H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 1H).

Ví dụ 443: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

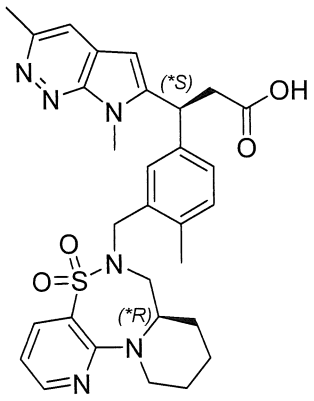


Bước A: Etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Dung dịch gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 434, Bước A, 400 mg, 1,09 mmol), (*R)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 3, 260 mg, 1,03 mmol), và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Thêm vào DBAD (428 mg, 1,63 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (600 mg, 91 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,3; m/z tìm được, 603,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,01 (m, 3H), 6,80 (dt, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,00 (m, 4H), 3,76 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,29 - 2,91 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 3H), 1,80 - 1,12 (m, 8H).

Bước B: Axit 3-(3,7-Đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-

4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (600 mg, 1,08 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (9,2 mL, 9,2 mmol), THF (9,2 mL) và etanol (0,58 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (560 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (s, 2H), 8,29 - 8,00 (m, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 3H), 6,86 -6,79 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 4,24 - 4,03 (m, 2H), 3,72 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,30 - 2,96 (m, 4H), 2,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 17,4 Hz, 3H), 1,77 - 1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,38 (s, 2H).

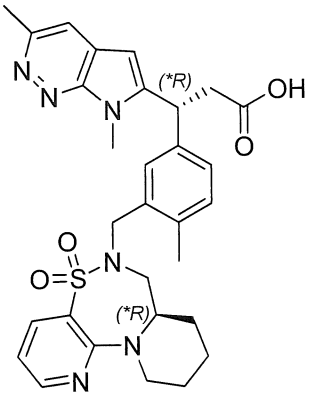
Ví dụ 444: Axit (*S)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl).



Hỗn hợp chứa axit 3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 443, 516 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha

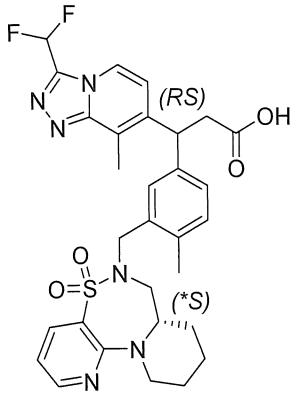
tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, pha động đẳng dòng: 70 % CO_2, 30 % MeOH (0,3 % *i*$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (269 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,70 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,16 (dt, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 445: Axit (**R*)-3-(3,7-đimetyl-7*H*-pyrolo[2,3-c]pyriđazin-6-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (266 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 444 đã được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z tìm được, 575,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,17 (dt, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 4H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 1H).

Ví dụ 446: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

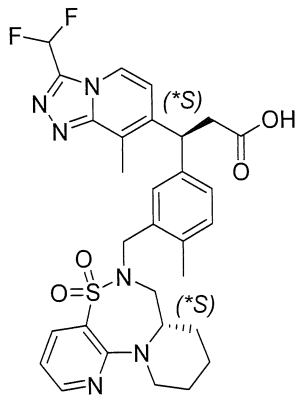


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,32 mL, 1,63 mmol) vào etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 400 mg, 0,99 mmol), (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 2, 357 mg, 1,41 mmol) và triphenylphosphin (386 mg, 1,47 mmol) trong THF (11 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (630 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, 638,3 m/z tìm được, 639,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 4,95 (dt, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 4,61 - 4,40 (m, 2H), 4,32 - 4,03 (m, 5H), 3,33 - 2,96 (m, 5H), 2,83 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,83 - 1,33 (m, 4H), 1,34 - 1,11 (m, 3H).

Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-

yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (630 mg, 0,99 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (9,0 mL, 9,0 mmol), THF (9,0 mL) và etanol (0,06 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (595 mg, 99 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2 m/z tìm được, 611,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 10,6, 7,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 2H), 4,28 - 4,07 (m, 4H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,77 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 1H).

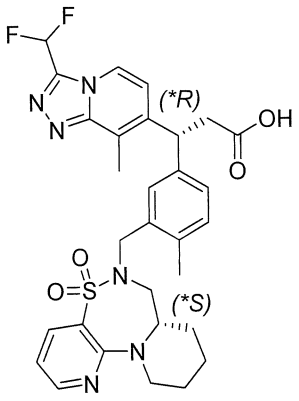
Ví dụ 447: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-

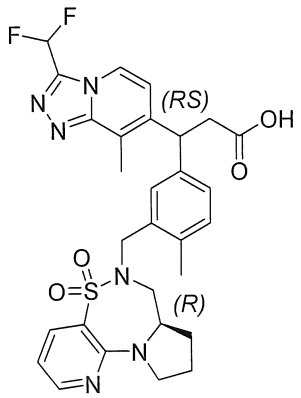
f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 446, 595 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 62 % CO_2, 38 % MeOH (0,3 % *i*$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (297 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z tìm được, 611,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,05 (m, 4H), 6,89 (dd, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 4,95 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 4,28 - 4,07 (m, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 448: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (298 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 446 đã được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z tìm được, 611,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,84 - 6,70 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 5H), 4,84 (s, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 2H), 4,17 (dt, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,60 (dd, J = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,43 (m, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 2H).

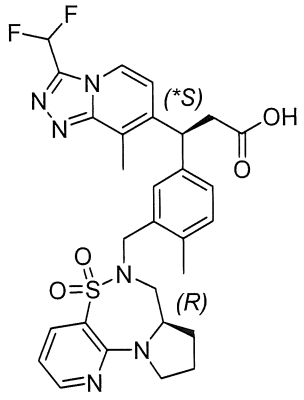
Ví dụ 449: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,45 mL, 2,28 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 550 mg, 1,36 mmol), (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 4,457 mg, 1,91 mmol), và triphenylphosphin (529 mg, 2,02 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (820 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,3; m/z tìm được, 625,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dt, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 14,6, 6,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,00 (m, 3H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 15,8, 6,9 Hz, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 4H), 2,28 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,11 - 1,63 (m, 4H), 1,58 - 1,43 (m, 1H), 1,30 - 1,13 (m, 3H).

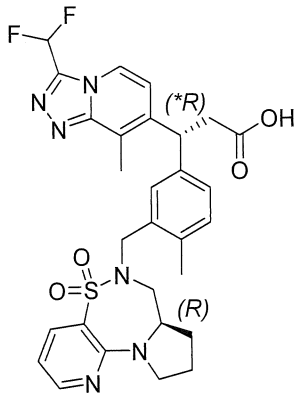
Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (820 mg, 1,31 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (12,0 mL, 12,0 mmol) và THF (12,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (778 mg, 99 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dt, J = 4,8, 1,8 Hz, 2H), 8,14 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 4,94 (dt, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 14,6, 6,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,86 (td, J = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 1H).

Ví dụ 450: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 449, 778 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (374 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,70 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,5, 4,7 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 16,0, 6,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H).

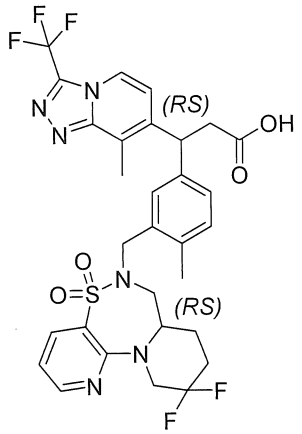
Ví dụ 451: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (389 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 450 đã được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z tìm được, 597,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m,

1H), 4,61 (s, 1H), 4,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,36 (dd, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 16,0, 6,6 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,74 (qt, J = 11,9, 7,0 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 13,5, 5,9 Hz, 1H).

Ví dụ 452: Axit 3-(3-((10,10-Điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: *tert*-Butyl 2-(((2-cloropyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)-5,5-điflopiperiđin-1-cacboxylat. Thêm kali cacbonat (145 mg, 1,05 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(aminometyl)-5,5-điflopiperiđin-1-cacboxylat (250 mg, 0,99 mmol) trong THF (3,37 mL) và H_2O (0,67 mL). Sau đó, thêm vào 2-Clopyriđin-3-sulfonyl clorua (212 mg, 0,99 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô theo điều kiện áp suất giảm và cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (400 mg, 94 %) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{16}H_{22}F_2N_3O_4S$, 425,1; m/z tìm được, 426,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 3,05 (dt, J = 13,4, 5,7 Hz, 2H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

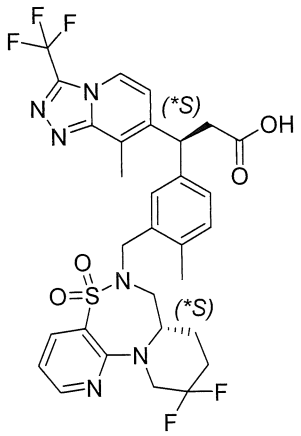
Bước B: 10,10-Điflo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit. Thêm dung dịch chứa 20 % TFA trong DCM (3,27 mL, 42,8 mol) vào *tert*-butyl 2-(((2-clopyriđin)-3-sulfonamiđo)metyl)-5,5-điflopiperiđin-1-cacboxylat (400 mg, 0,94 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (250 mg, 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}F_2N_3O_2S$, 289,0 m/z tìm được, 290,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 4,33 (dq, J = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,32 (m, 3H), 2,27 - 1,96 (m, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 1H).

Bước C: Etyl 3-(3-((10,10-điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,28 mL, 1,42 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 25, 364 mg, 0,84 mmol), 10,10-điflo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (250 mg, 0,86 mmol) và triphenylphosphin (336 mg, 1,28 mmol) trong THF (9,8 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (500 mg, 84 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_5N_6O_4S$, 692,2 m/z tìm được, 693,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,50 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,02 (m, 4H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,36 - 2,96 (m, 4H), 2,83 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,14 - 1,93 (m, 5H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,30 - 1,13 (m, 3H).

Bước D: Axit 3-(3-((10,10-Điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-((10,10-

điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (500 mg, 0,72 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (6,7 mL, 9,0 mmol) và THF (6,7 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (458 mg, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,60 (td, J = 12,5, 5,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,07 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,05 (dt, J = 16,3, 8,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

Ví dụ 453: Axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-Điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



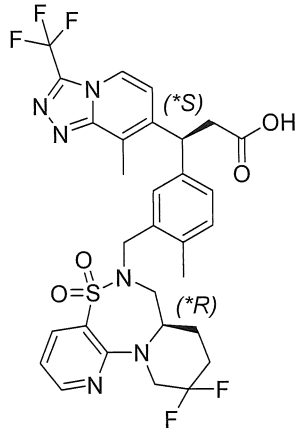
Hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang chứa axit 3-(3-((10,10-điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ

452, 458 mg) được tách riêng bằng hai phương pháp tách bất đối xứng. Ban đầu, hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang được thực hiện theo Phương pháp tách bất đối xứng V: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để tạo Ví dụ 455 và Ví dụ 456, cũng như hỗn hợp gồm hai đồng phân không đối quang còn lại (Ví dụ 453 và Ví dụ 454). Sau đó, hỗn hợp gồm Ví dụ 453 và Ví dụ 454 được tách riêng bằng Phương pháp tách bất đối xứng VI: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Lux Cellulose-4 5 µm 250 x 21,2 mm, Pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo ra Ví dụ 453 và Ví dụ 454. Phương pháp tách bất đối xứng, thứ tự rửa giải và hóa học lập thể đã định rõ được trình bày dưới đây trong Bảng 5. Khi cấu hình hóa học lập thể được viết là, ví dụ (**S, *R*), có cấu hình thứ nhất, (* S), tương ứng với cấu hình tại cacbon 3-propanoic và cấu hình thứ hai, (**R*), tương ứng với hóa học lập thể tại sultam. Đặc tính của axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 453, 78 mg) như sau: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,85 (dd, J = 8,9, 6,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 16,1, 9,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 - 1,84 (m, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 2H).

Bảng 5: Phương pháp tách bất đối xứng, thứ tự rửa giải và hóa học lập thể đã định rõ cho các ví dụ 453-456

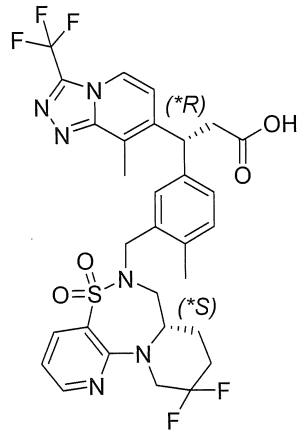
Ví dụ số	Phương pháp tách bất đối xứng/thứ tự rửa giải	Cấu hình
453	Phương pháp VI, rửa giải thứ nhất	*(*S, *S)*
454	Phương pháp VI, rửa giải thứ hai	*(*S, *R)*
455	Phương pháp V, rửa giải thứ hai	*(*R, *S)*
456	Phương pháp V, rửa giải thứ ba	*(*R, *R)*

Ví dụ 454: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-10,10-điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



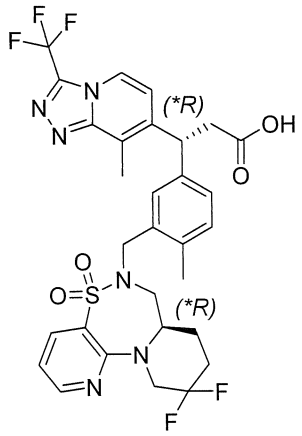
Hợp chất tiêu đề (84 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 453 và Bảng 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 4,94 (dd, J = 8,9, 6,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,50 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,22 m, 1H), 4,19 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 16,1, 9,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 3H), 1,62 (dt, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H).

Ví dụ 455: Axit (*R)-3-(3-(((*S)-10,10-Điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (84 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 453 và Bảng 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 - 6,93 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 2H), 4,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,10 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,9, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 15,9, 8,9 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 3H), 1,53 (dd, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 1H).

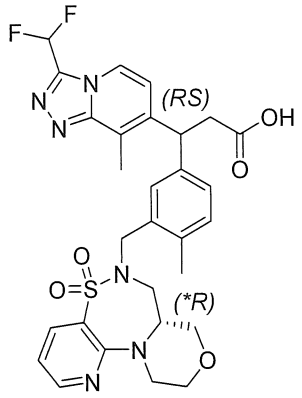
Ví dụ 456: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-10,10-Điflo-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (97 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 453 và Bảng 5. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z tìm được, 665,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 4,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,18 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 3,35 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 16,0, 6,5 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 15,9, 8,6 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,29 - 1,02 (m, 1H).

Ví dụ 457: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

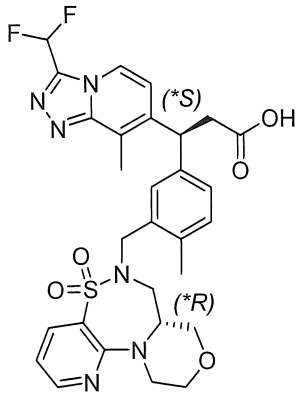


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,45 mL, 2,28 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 550 mg, 1,36 mmol), (**R*)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 14, 488 mg, 1,91 mmol) và triphenylphosphin (529 mg, 2,02 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa tuần tự với nước và nước muối. Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (850 mg, 97 %)

ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; m/z tìm được, 641,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,03 (m, 4H), 6,94 - 6,71 (m, 2H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 14,7, 2,9 Hz, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,81 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 3H).

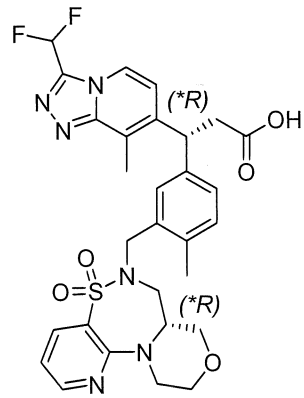
Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (850 mg, 1,33 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (12 mL, 12 mmol) và THF (12 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (800 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 3H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,80 - 3,53 (m, 4H), 3,33 - 3,04 (m, 3H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,19 (d, J = 2,7 Hz, 3H).

Ví dụ 458: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



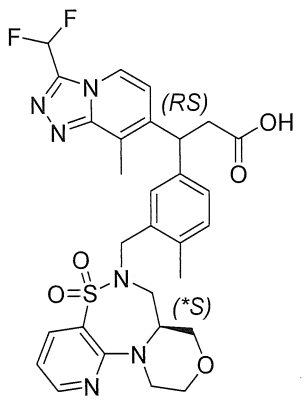
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 457, 800 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (331 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,07 (m, 2H), 7,28 - 7,07 (m, 4H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 4,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 3H), 3,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 4H), 3,30 (dd, J = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 15,7, 7,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 459: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (372 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 458 đã được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 2H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 4,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,33 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,50 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 3,05 (qd, J = 9,3, 8,8, 4,6 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 15,6, 8,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ví dụ 460: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

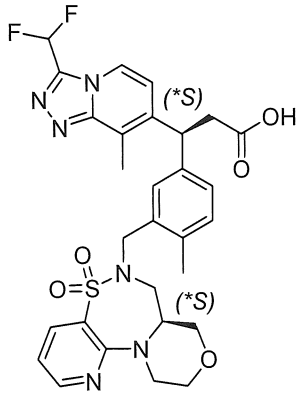


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,45 mL, 2,28 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,24 mmol), (*S)-6,7,7a,8,10,11-hexahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 13, 444 mg, 1,74 mmol) và triphenylphosphin (481 mg, 1,83 mmol) trong THF (8,7 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng

sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (780 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; m/z tìm được, 641,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,85 - 6,73 (m, 2H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,55 - 4,50 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 3H), 3,73 - 3,44 (m, 4H), 3,34 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,77 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

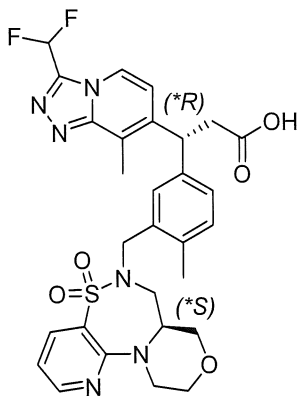
Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (780 mg, 1,22 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (11 mL, 11 mmol) và THF (11 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (720 mg, 97 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,61 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,63 (dt, J = 12,6, 3,6 Hz, 1H), 4,56 - 4,24 (m, 4H), 4,10 (dt, J = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,79 - 3,52 (m, 4H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,19 (d, J = 2,7 Hz, 3H).

Ví dụ 461: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



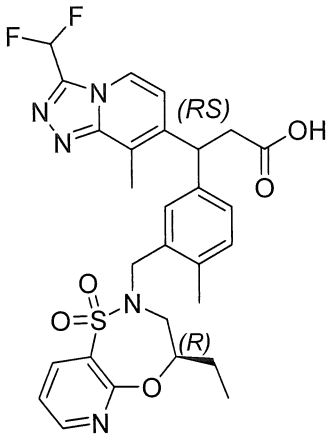
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 460, 720 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 60 % CO_2, 40 % *i*PrOH) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (331 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 3H), 4,94 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,33 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 4H), 3,32 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 14,6, 9,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 14,6, 6,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 462: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (386 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 461 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z tìm được, 613,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 4H), 3,21 (dd, J = 13,3, 4,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 14,8, 9,6 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ví dụ 463: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

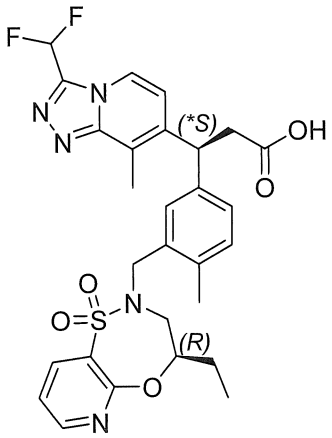


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,41 mL, 2,07 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,24 mmol), (*R*)-4-etyl-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin 1,1-đioxit (Chất trung gian 91, 397 mg, 1,74 mmol) và triphenylphosphin (529 mg, 2,02 mmol) trong THF (8,7 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu

cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (730 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{33}F_2N_5O_5S$, 613,2; m/z tìm được, 614,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dt, J = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,43 (dt, J = 14,3, 9,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 2H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,80 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,15 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,00 (dt, J = 26,7, 7,4 Hz, 3H).

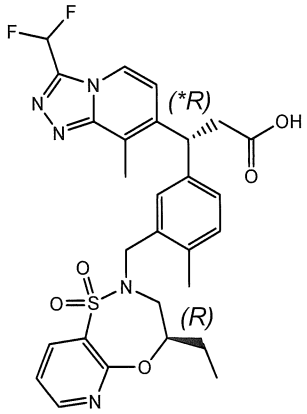
Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (750 mg, 1,22 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (11 mL, 11 mmol) và THF (11 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (650 mg, 91 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z tìm được, 586,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (s, 1H), 8,47 (dt, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 14,4, 9,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

Ví dụ 464: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



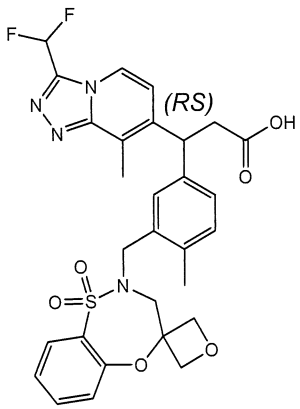
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 463, 650 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 55 % CO_2, 45 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (313 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z tìm được, 586,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,48 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,12 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,9, 10,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 15,8, 8,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (dt, J = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,51 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 465: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (297 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 464 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z tìm được, 586,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (s, 1H), 8,47 (dt, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 14,4, 9,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

Ví dụ 466: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



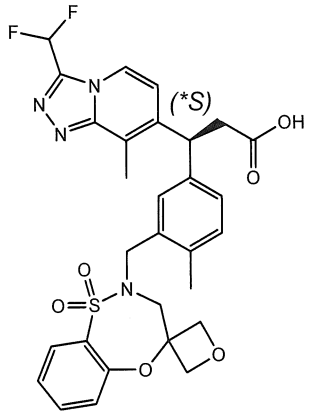
Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,33 mL, 1,66 mmol) vào etyl 3-

(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 400 mg, 0,99 mmol), 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7, 335 mg, 1,39 mmol), và triphenylphosphin (385 mg, 1,47 mmol) trong THF (7,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (550 mg, 89 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{32}F_2N_4O_6S$, 626,2; m/z tìm được, 627,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 7,19 - 7,05 (m, 4H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,6,7,6 Hz, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 3H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 15,8, 7,1 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,14 (td, J = 7,1, 1,7 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (550 mg, 0,88 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (8,1 mL, 8,1 mmol) và THF (8,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (500 mg, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; m/z tìm được, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 3H), 7,35 (td, J = 7,6, 3,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 6,98 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,5, 7,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 3H),

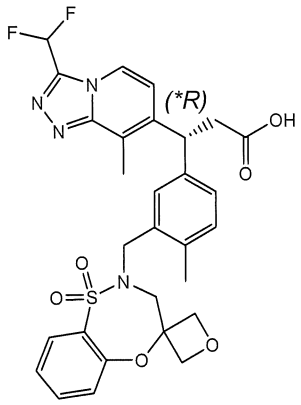
4,04 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 467: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



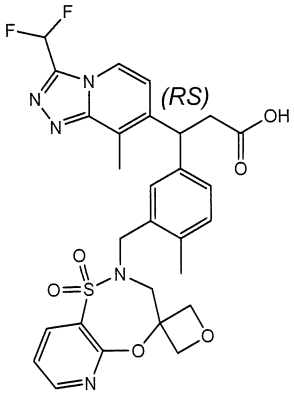
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 466, 500 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: CO_2 55 %, EtOH 45 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (199 mg) được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 24 g, Pha động: Građien từ 90 % DCM, 10 % MeOH đến 85 % DCM, 15 % MeOH) để tạo đồng phân (172 mg), được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; m/z tìm được, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 3,80 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ví dụ 468: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (209 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 467 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,6; m/z tìm được, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,07 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 3H), 3,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 14,9, 9,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 14,9, 6,8 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ví dụ 469: Axit -(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



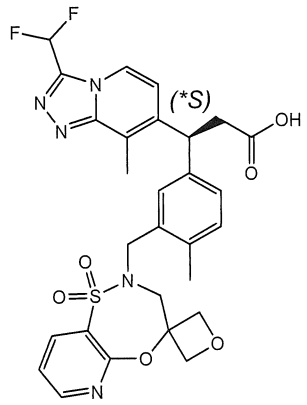
Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,33 mL, 1,66 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 400 mg, 0,99 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59, 337 mg, 1,39 mmol) và triphenylphosphin (385 mg, 1,47 mmol) trong THF (7,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (540 mg, 87 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; m/z tìm được, 628,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 4H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit -(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (540 mg, 0,86 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (8 mL, 8 mmol) và THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (480 mg, 93 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z tìm được, 600,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,58 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,02 (m, 4H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H),

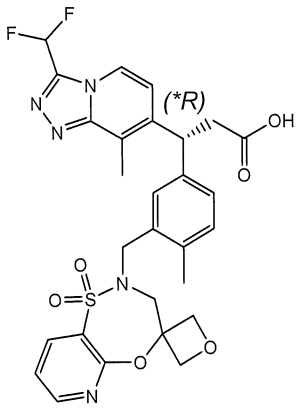
4,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 3H), 3,84 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,5, 7,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 470: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



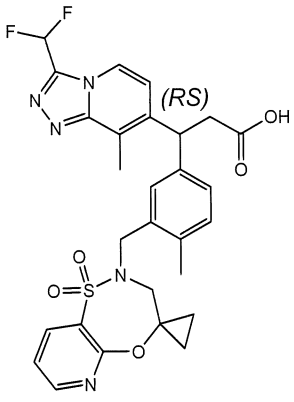
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 469, 480 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: CO_2 55 %, EtOH 45 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (223 mg) được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 24 g, Pha động: Građien từ 90 % DCM, 10 % MeOH đến 85 % DCM, 15 % MeOH) để tạo đồng phân (213 mg), được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z tìm được, 600,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 3H), 3,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ví dụ 471: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (202 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 470 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z tìm được, 600,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 10,3, 7,7 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 3H), 3,89 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 15,0, 9,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ví dụ 472: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

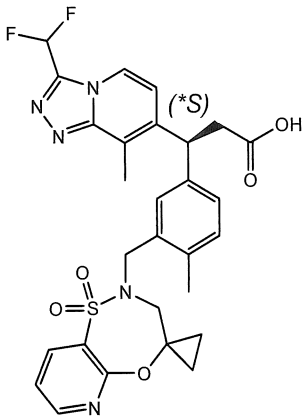


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,33 mL, 1,66 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 400 mg, 0,99 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5, 224 mg, 0,99 mmol), và triphenylphosphin (414 mg, 1,58 mmol) trong THF (13 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (550 mg, 91 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z tìm được, 612,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 3H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,07 (dq, J = 16,2, 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,12 (dd, J = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,23 - 1,17 (m, 5H), 0,60 - 0,48 (m, 2H).

Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (550 mg, 0,90 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (8,3 mL, 8,3 mmol), THF (8,3 mL) và etanol (0,05 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (520 mg, 99 %) dưới dạng bọt màu trắng.

MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z tìm được, 584,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,49 (d, J = 18,5 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,06 (s, 2H), 0,53 - 0,43 (m, 2H).

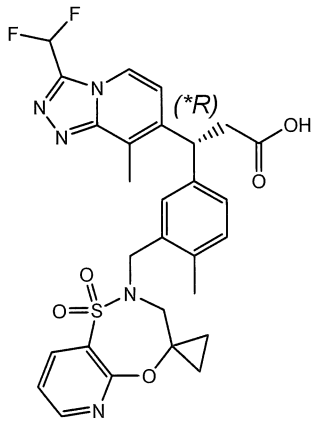
Ví dụ 473: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 472, 520 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: CO_2 55 %, EtOH 45 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (254 mg) được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: Građien từ 90 % DCM, 10 % MeOH đến 80 % DCM, 20 % MeOH) để tạo đồng phân (235 mg), được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z tìm được, 584,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 3H), 3,77

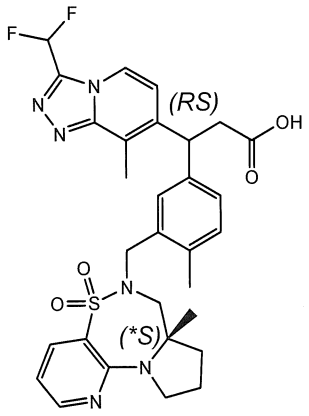
(d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ví dụ 474: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (202 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 473 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z tìm được, 584,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,09 - 1,02 (m, 2H), 0,57 - 0,50 (m, 2H).

Ví dụ 475: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

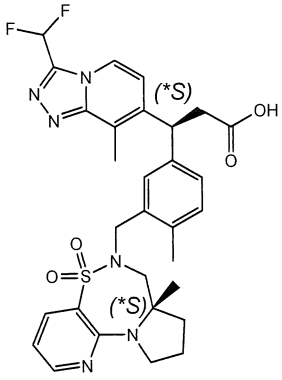


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm DBAD (347 mg, 1,51 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 400 mg, 0,99 mmol), (*S*)-7a-metyl-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 39, 326 mg, 1,29 mmol) và triphenylphosphin (403 mg, 1,54 mmol) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (500 mg, 79 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, 638,9; m/z tìm được, 638,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 - 8,32 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 21,6, 15,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 4H), 3,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,24 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (td, J = 7,1, 2,5 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-

yl)metyl)phenyl)propanoat (500 mg, 0,78 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (7,2 mL, 7,2 mmol), THF (7,2 mL) và etanol (0,05 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (440 mg, 92 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z tìm được, 611,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 3H), 6,92 (dt, J = 13,4, 7,2 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 3H), 2,26 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 1,88 (d, J = 19,7 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

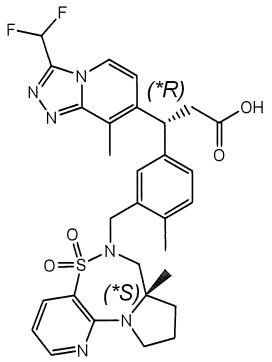
Ví dụ 476: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 475, 440 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm, pha động đẳng dòng: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (195 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for

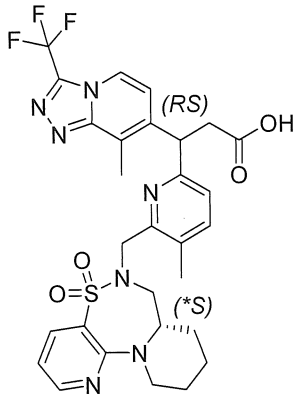
$C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z tìm được, 611,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,90 (dd, J = 8,9, 6,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 16,0, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,0, 8,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 0,78 (s, 3H).

Ví dụ 477: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (202 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 476 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z tìm được, 611,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 16,1, 6,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,80 (dt, J = 8,0, 5,1 Hz, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 0,83 (s, 3H).

Ví dụ 478: Axit 3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

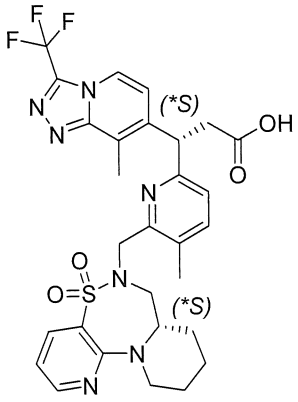


Bước A: Etyl 3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,15 mL, 0,78 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(điflometyl)-5-metyl-[-3,4]triazolo[-3-a]pyriđin-7-yl)1,2-(3-(hyđroxymetyl)-7-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 33, Bước C, 200 mg, 0,47 mmol), 8'-metyl-2',8,9'-đihyđrospiro[xyclopropan-6'-pyriđo[2,3-b][3,5]oxatiazepin] 1',5'-đioxit (Chất trung gian 2, 170 mg, 0,67 mmol) và triphenylphosphin (184 mg, 0,70 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (311 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_3N_7O_4S$, 657,8; m/z tìm được, 657,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,00 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 3,59 - 3,31 (m, 4H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,88 - 2,84 (m, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 4H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,39 (tt, J = 10,5, 4,7 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(6-(((*S*)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat

(311 mg, 0,47 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (4,4 mL, 4,4 mmol), THF (4,4 mL) và etanol (0,03 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (296 mg, 99 %) ở dạng bọt màu trắng. Bọt này được tinh chế thêm thông qua LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 94 % DCM, 6 % MeOH) để tạo hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z tìm được, 629,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 14,6, 2,7 Hz, 1H), 4,66 (tt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 3,64 - 3,35 (m, 5H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,87 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

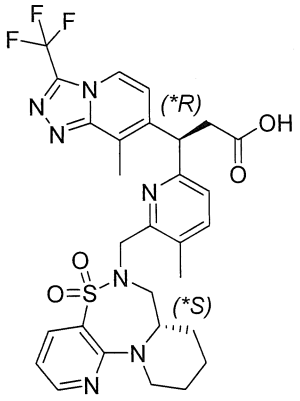
Ví dụ 479: Axit (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 478, 286 mg) được tách

riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (124 mg) được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo đồng phân không đối quang (117 mg) được ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z tìm được, 629,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,3, 4,2 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,63 3,63 (dd, J = 3,35, 7,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,4, 6,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 1,59 – 1,59 (dt, J = 1,21, 6,1 Hz, 3H).

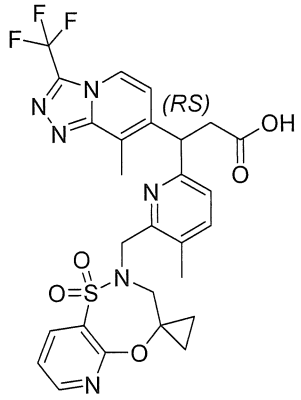
Ví dụ 480: Axit (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-Đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (130 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 479 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z tìm được, 629,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,63 (dq, J = 14,3, 4,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 3,74 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,29 (dd, J =

13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,79 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,40 (m, 3H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

Ví dụ 481: Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

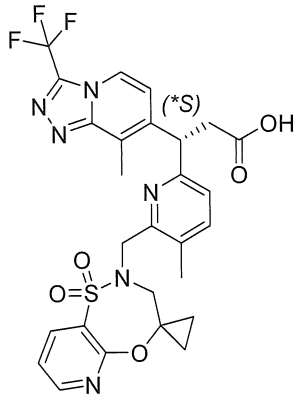


Bước A: Etyl 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DBAD (149 mg, 0,65 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 180 mg, 0,43 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5, 96,4 mg, 0,43 mmol), và triphenylphosphin (177 mg, 0,68 mmol) trong THF (5,8 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (250 mg, 93 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z tìm được, 630,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 4,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 2H), 3,71 (d, J = 15,1 Hz, 1H),

3,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 16,1, 8,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,73 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,18 - 1,10 (m, 5H), 0,94 - 0,86 (m, 1H), 0,80 - 0,70 (m, 1H).

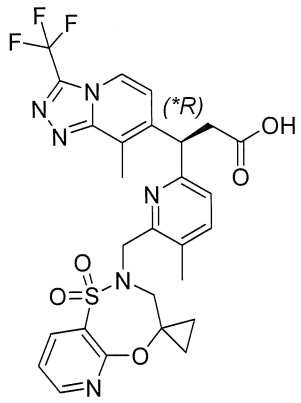
Bước B: Axit 3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (250 mg, 0,40 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (3,7 mL, 3,7 mmol), THF (3,7 mL) và etanol (0,02 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (230 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. Bọt này được tinh chế thêm thông qua LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 95 % DCM, 5 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (220 mg, 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 602,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 2H), 4,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,4, 7,0 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,18 (dt, J = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 0,75 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H).

Ví dụ 482: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



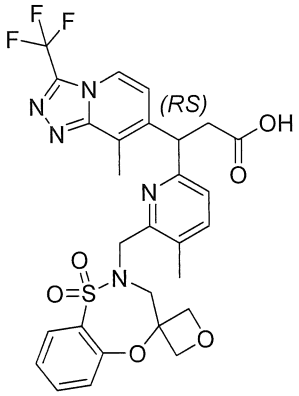
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 481, 220 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: CO_2 65 %, MeOH 35 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (100 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 602,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,9, 7,5 Hz, 2H), 4,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 16,0, 7,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 1H).

Ví dụ 483: Axit(**R*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (100 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 482 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z tìm được, 602,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7, 2 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 15,9, 7,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,97 - 0,79 (m, 3H), 0,72 - 0,64 (m, 1H).

Ví dụ 484: Axit 3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

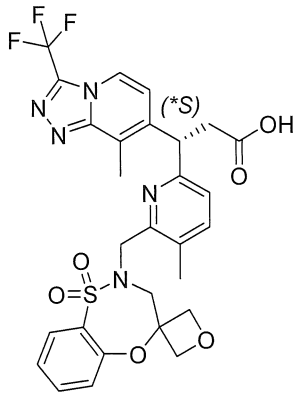


Bước A: Etyl 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,17 mL, 0,88 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 220 mg, 0,52 mmol), 2,3-đihyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan] 1,1-đioxit (Chất trung gian 7, 0,74 mmol) và triphenylphosphin (203 mg, 0,77 mmol) trong THF (6 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được

làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (310 mg, 92 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 645,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,37 (m, 4H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 4,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,26 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,88 (m, 3H), 3,72 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 16,2, 7,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,10 (td, J = 7,1, 1,4 Hz, 3H).

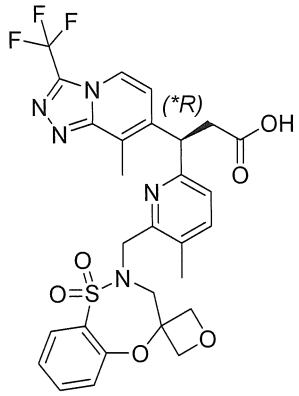
Bước B: Axit 3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (310 mg, 0,48 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (4,4 mL, 4,4 mmol), THF (4,4 mL) và etanol (0,03 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (292 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. Bọt này được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề (284 mg, 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 617,8 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 7,5, 4,2 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14, 0 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 16,3, 6,3 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 485: Axit (*S)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



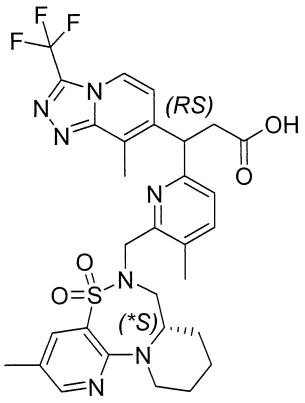
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-((1,1-Đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 484, 292 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: CO_2 65 %, MeOH 35 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (100 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 617,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 9,1, 7,6 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 2H), 4,63 - 4,41 (m, 3H), 4,21 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 16,0, 9,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 486: Axit (*R)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (100 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 485 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 617,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,21 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 487: Axit 3-(8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



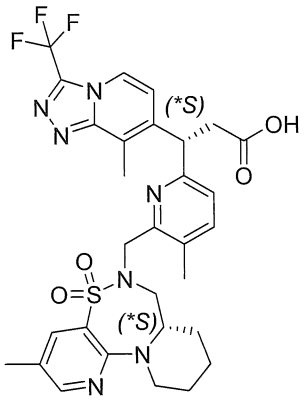
Bước A: Etyl 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat

(0,08 mL, 0,39 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 100 mg, 0,24 mmol), (*S*)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 77, 90 mg, 0,34 mmol), và triphenylphosphin (92 mg, 0,35 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,9; m/z tìm được, 671,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,04 (td, J = 7,5, 5,7 Hz, 1H), 4,75 - 4,54 (m, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,18 - 3,98 (m, 1H), 3,63 - 3,35 (m, 4H), 3,14 - 2,88 (m, 4H), 2,35 (s, 1H), 2,29 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,87 - 1,36 (m, 7H), 1,35 - 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (150 mg, 0,22 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2 mL, 2 mmol), THF (2 mL) và etanol (0,01 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (136 mg, 95 %) ở dạng bọt màu trắng. Bọt này được tinh chế thêm thông qua LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (126 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z

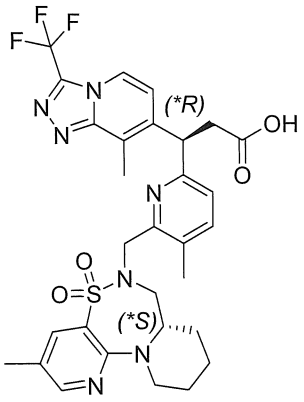
tìm được, 643,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 16,1, 7,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 25,8, 7,8 Hz, 1H), 5,03 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,56 (dt, J = 12,4, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,87 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 3H), 1,66 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Ví dụ 488: Axit (*S)-3-(8-Metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



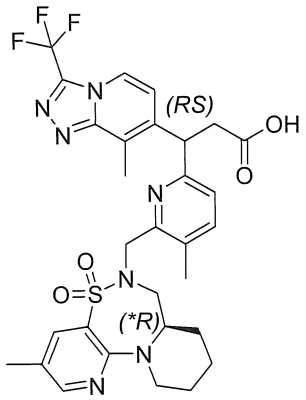
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 487, 126 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: 30 % CO_2, 70 % MeOH)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (44 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 643,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 6H), 1,79 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 2H).

Ví dụ 489: Axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (47 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 488 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 643,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 16,5, 7,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,54 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 2H).

Ví dụ 490: Axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

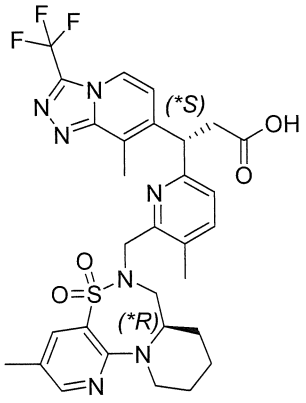


Bước A: Etyl 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,09 mL, 0,47 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 120 mg, 0,28 mmol), (*R*)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 117 108 mg, 0,40 mmol) và triphenylphosphin (111 mg, 0,42 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (180 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,7; m/z tìm được, 671,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (dt, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 11,0, 7,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,9, 7,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,03 (td, J = 7,5, 5,7 Hz, 1H), 4,75 - 4,53 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 4,17 - 3,97 (m, 2H), 3,62 - 3,34 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 3,14 - 2,88 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,88 - 1,36 (m, 6H), 1,36 - 1,12 (m, 3H).

Bước B: Axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-

yl)propanoat (180 mg, 0,27 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2,5 mL, 2,5 mmol), THF (2,5 mL) và etanol (0,02 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (162 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. Bọt này được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (152 mg, 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 643,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 15,1, 7,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 6,3, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 18,2, 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,08 - 3,04 (m, 1H), 2,87 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 4H), 1,43 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

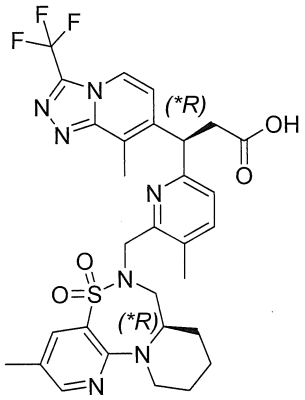
Ví dụ 491: Axit (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-

d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 490, 152 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: 30 % CO_2, 70 % MeOH)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (55 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 643,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,32 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 5H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 2H), 1,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

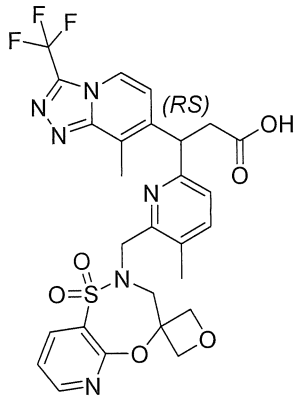
Ví dụ 492: Axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (58 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 491 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z tìm được, 643,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 3H), 3,32 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,8,

6,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 5H), 1,74 - 1,61 (m, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,24 - 1,11 (m, 2H).

Ví dụ 493: Axit 3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

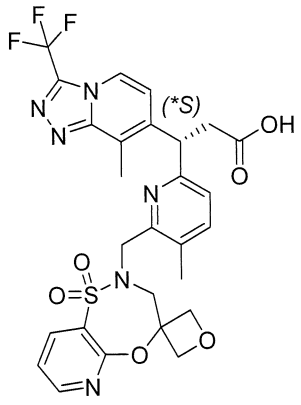


Bước A: Etyl 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,08 mL, 0,39 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 100 mg, 0,24 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59, 81 mg, 0,34 mmol), và triphenylphosphin (92,1 mg, 0,35 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (70 mg, 46 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,6; m/z tìm được, 646,9 $[M]^+$.

Bước B: Axit 3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-

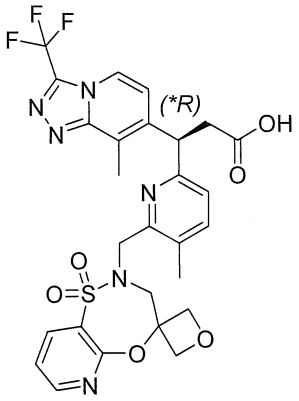
b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (70 mg, 0,11 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (1 mL, 1 mmol), THF (1 mL) và etanol (0,01 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (53 mg, 79 %) ở dạng bọt trắng. Bọt này được tinh chế thêm thông qua LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (43 mg, 64 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z tìm được, 618,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 9,8, 5,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,91 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 16,2, 9,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 494: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



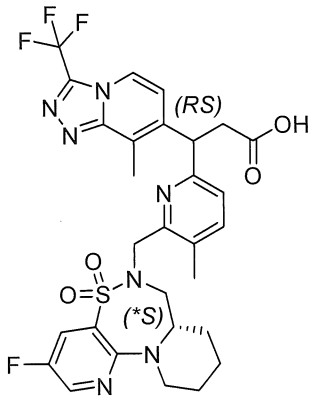
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 493, 43 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: CO_2 30 %, MeOH 70 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (21 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z tìm được, 618,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 9,8, 5,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,91 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 16,2, 9,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 495: Axit (*R)-3-(6-((1',1'-Đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (22 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 494 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z tìm được, 618,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 21,1, 7,5 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 12,2, 7,4 Hz, 2H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,1 Hz, 0H), 3,34 (dd, J = 16,0, 10,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

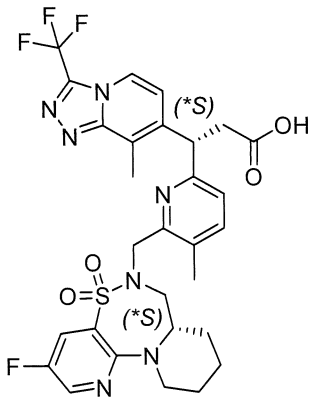
Ví dụ 496: Axit 3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,12 mL, 0,59 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 150 mg, 0,34 mmol), (*S)-3-floro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 78, 137 mg, 0,50 mmol) và triphenylphosphin (138 mg, 0,53 mmol) trong THF (4 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (200 mg, 83 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_4N_7O_4S$, 675,7; m/z tìm được, 675,8 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,40 (m, 3H), 4,35 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,73 (dq, J = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 1H), 1,21 (dd, J = 7,4, 6,3 Hz, 4H).

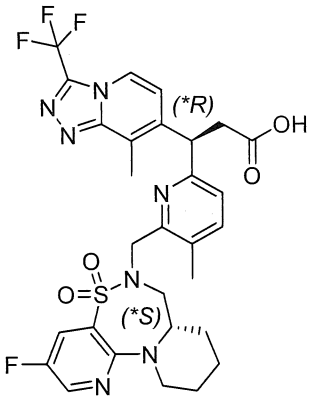
Bước B: Axit 3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (200 mg, 0,30 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (1,5 mL, 1,5 mmol) và THF (1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (180 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z tìm được, 647,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 14,7, 7,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,65 - 3,39 (m, 4H), 3,42 - 3,22 (m, 1H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,86 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,33 - 2,27 (m, 3H), 1,82 - 1,65 (m, 3H), 1,67 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 1H), 1,22 (s, 1H).

Ví dụ 497: Axit (*S)-3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 496, 180 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: 70 % CO_2, 30 % *i*PrOH) để tạo thành hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (78 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z tìm được, 647,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,49 (dq, J = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 16,2, 7,5 Hz, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 16,3, 7,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,54 (dd, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 1,45 (dq, J = 10,7, 5,2, 4,7 Hz, 2H), 1,21 - 1,11 (m, 1H).

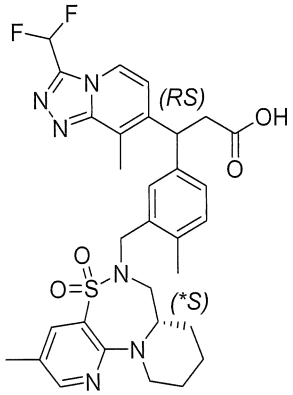
Ví dụ 498: Axit (*R)-3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (80 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 497 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z tìm được, 647,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 3,95 (dq, J = 12,3, 6,1 Hz, 0H), 3,47

(t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,2, 7,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,47 (dq, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,37 - 1,33 (m, 2H), 1,21 - 1,07 (m, 2H).

Ví dụ 499: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.

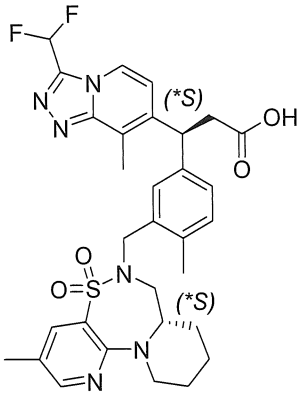


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,20 mL, 1,02 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 250 mg, 0,62 mmol), (*S*)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 77, 235 mg, 0,88 mmol) và triphenylphosphin (241 mg, 0,92 mmol) trong THF (7 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat, Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (380 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,3; m/z tìm được, 652,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,82 (dt, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 4H), 6,83 (dd, J = 16,5, 7,2 Hz, 1H), 4,91 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,40

(m, 2H), 4,24 - 3,98 (m, 3H), 3,23 - 3,05 (m, 4H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,79 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 2,32 - 2,16 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 4H), 1,50 - 1,27 (m, 3H), 1,13 (td, J = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

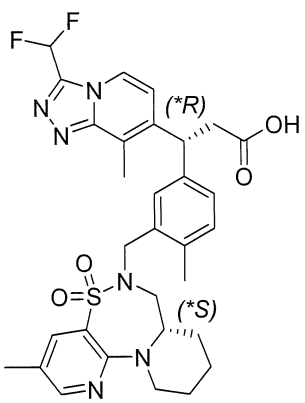
Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat (380 mg, 0,58 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (5,4 mL, 5,4 mmol), THF (5,4 mL) và etanol (0,03 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (348 mg, 96 %) ở dạng bọt màu trắng được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo thành hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng (338 mg, 93 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,08 (m, 2H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 14,2, 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 17,4, 14,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 6H), 1,61 (dt, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 18,8, 7,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

Ví dụ 500: Axit (*S*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



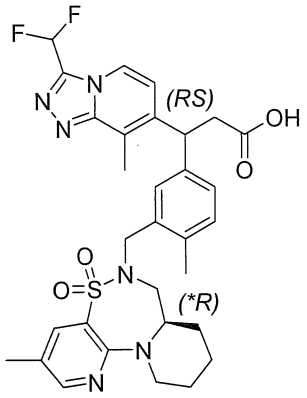
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 499, 338 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 45 % CO_2, 55 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (157 mg) đã được đặt ký hiệu (*S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,8, 5,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 15,9, 8,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 4H), 1,21 - 1,12 (m, 1H).

Ví dụ 501: Axit (*R*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (145 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 500 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 - 6,98 (m, 3H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,11 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,56 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 1H), 1,18 (s, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Ví dụ 502: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.

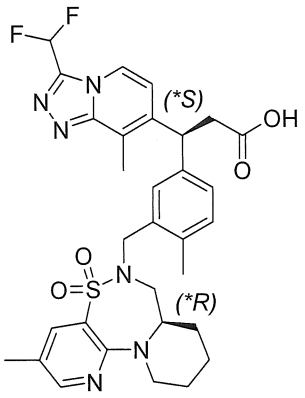


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,22 mL, 1,14 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 280 mg, 0,69 mmol), (*R)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 117, 264 mg, 0,99 mmol) và triphenylphosphin (270 mg, 1,03 mmol) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô

bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (450 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,8; m/z tìm được, 652,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 4H), 6,83 (dd, J = 17,5, 7,2 Hz, 1H), 4,89 (td, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,23 - 3,96 (m, 4H), 3,26 - 3,03 (m, 4H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,77 (d, J = 12,7 Hz, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,70 - 1,26 (m, 3H), 1,26 - 1,03 (m, 6H).

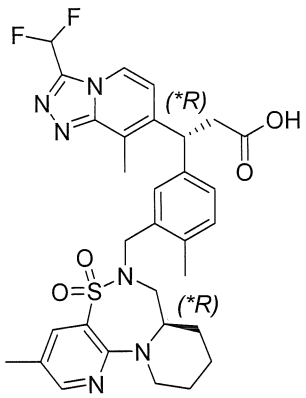
Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat (450 mg, 0,69 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (6,4 mL, 6,4 mmol), THF (6,4 mL) và etanol (0,04 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (428 mg, 99 %) ở dạng bọt màu trắng được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo hợp chất tiêu đề (418 mg, 97 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,08 (m, 2H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,96 (td, J = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 6H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 2H), 1,39 - 1,36 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

Ví dụ 503: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



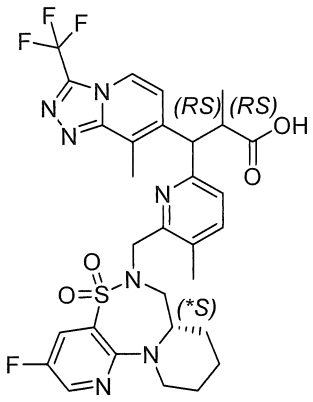
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 502, 418 mg) được tinh chế bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động đẳng dòng: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (174 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,13 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,23 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 4H), 3,05 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,67 - 1,63 (m, 2H), 1,45 - 1,40 (m, 3H), 1,27 (dd, J = 9,2, 6,1 Hz, 1H).

Ví dụ 504: Axit (**R*)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (174 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 503 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z tìm được, 624,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,96 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 2H), 1,26 (s, 1H).

Ví dụ 505: Axit 3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

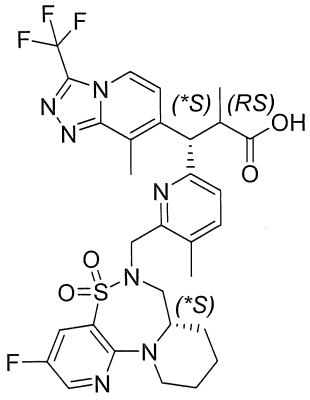


Bước A: Etyl 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (1,07 mL, 2 M trong THF/heptan/etylbenzen, 2,13 mmol) ở -78 °C vào etyl 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 496, Bước A, 1,20 g, 1,78 mmol) trong THF (23 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,44 mL, 7,10 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được

kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 30 % DCM/EtOAc) để tạo hợp chất tiêu đề (450 mg, 37 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_4N_7O_4S$, 689,2; m/z tìm được, 689,9 $[M+H]^+$.

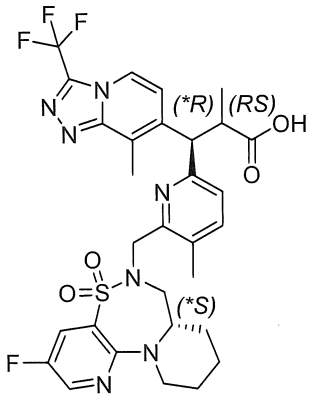
Bước B: Axit 3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (110 mg, 0,16 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (1,5 mL, 1,5 mmol), THF (1,5 mL) và etanol (0,05 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % DCM/MeOH) để tạo hợp chất tiêu đề (100 mg, 95 %) ở dạng bọt màu trắng. Bọt này được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: silica không phủ không đều 40 g, Pha động: 97 % DCM, 3 % MeOH) để tạo hợp chất tiêu đề (100 mg, 97 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z tìm được, 661,9 $[M]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (dd, J = 3,0, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,75 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 1,73 - 1,49 (m, 3H), 1,31 - 1,12 (m, 4H).

Ví dụ 506: Axit (3*S)-3-(6-(((S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



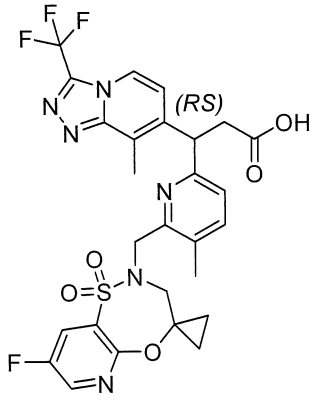
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 505, 100 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: 30 % CO_2, 70 % MeOH)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (40 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z tìm được, 661,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 2H), 4,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 13,4, 4,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,65 (dq, J = 12,2, 6,1 Hz, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 3H).

Ví dụ 507: Axit (3*R)-3-(6-(((*S)-3-Floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (50 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 506 đã được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z tìm được, 661,9 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 3,74 (dq, J = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 508: Axit 3-(6-((8'-Floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



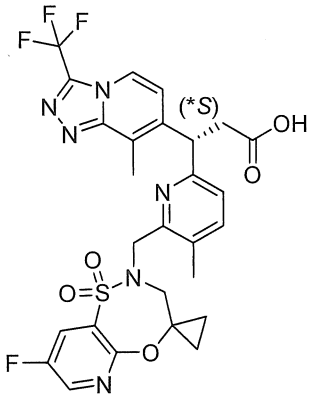
Bước A: Etyl 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,38 mL, 1,95 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 500 mg, 1,18 mmol), 8'-floro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 80, 411 mg, 1,68 mmol) và triphenylphosphin (460 mg, 1,76 mmol) trong THF (13 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (700 mg, 91 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{28}F_4N_6O_5S$, 648,2; m/z tìm được, 649,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 4,95 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 3,29 (dd, J = 16,1, 8,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,74 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s, 2H), 1,28 - 1,04 (m, 3H), 0,91 - 0,88 (m, 2H), 0,82 - 0,69 (m, 2H).

Bước B: Axit 3-(6-((8'-Floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (700 mg, 1,08 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (10 mL, 10 mmol) và THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (657 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. Bọt này được tinh chế thêm bằng LC điều chế (Pha tĩnh: 15-40 µm 50 g Merck không đều, Pha động: 0,4 % H_2O, 95 % DCM, 5 % MeOH) để tạo hợp chất tiêu đề (537 mg, 80 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z tìm được, 621,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR

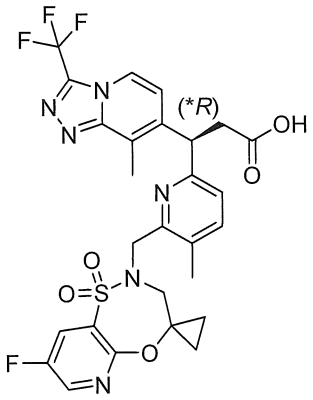
(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 2H), 4,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 16,4, 8,1 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,4, 6,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,76 (dt, J = 10,7, 6,3 Hz, 1H).

Ví dụ 509: Axit (*S)-3-(6-((8'-Floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



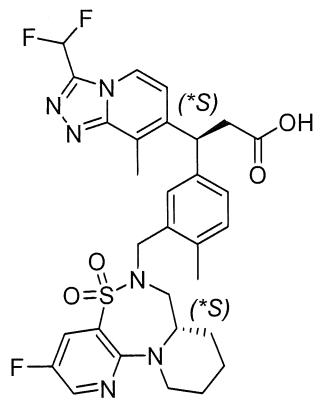
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 508, 537 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: CO_2 60 %, EtOH 40 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất (233 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z tìm được, 621,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 4,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,40 (dd, J = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,4, 7,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,26 - 1,22 (m, 1H), 1,11 (dt, J = 11,4, 6,4 Hz, 1H), 0,96 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 0,73 (dt, J = 10,7, 6,6 Hz, 1H).

Ví dụ 510: Axit (*R)-3-(6-((8'-Floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân đối hình rửa giải thứ hai (225 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 509 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z tìm được, 621,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,40 (dd, J = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,4, 6,9 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 1H), 1,12 (dt, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 0,96 (s, 1H), 0,73 (dt, J = 10,7, 6,6 Hz, 1H).

Ví dụ 511: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

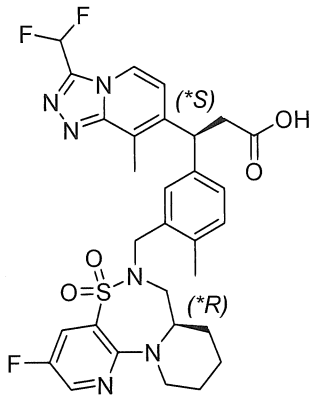


Bước A: Etyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,40 mL, 2,04 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Chất trung gian 167, 500 mg, 1,24 mmol), (*S)-3-floro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 78, 478 mg, 1,76 mmol) và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (14 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (750 mg, 92 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; m/z tìm được, 656,9 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 4H), 3,30 - 3,08 (m, 4H), 3,01 (dd, J = 15,9, 8,8 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 3H), 1,58 - 1,32 (m, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (550 mg, 0,84 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (7,7 mL, 7,7 mmol) và THF (7,7 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp

chất tiêu đề (504 mg, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 4H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 4,26 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,03 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,31 (m, 3H).

Ví dụ 512: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

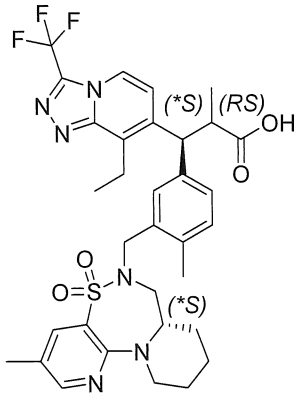


Bước A: Etyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,40 mL, 2,04 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Chất trung gian 167, 500 mg, 1,24 mmol), (*S)-3-floro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 79, 478 mg, 1,76 mmol) và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (14 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu

đề (600 mg, 74 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; m/z tìm được, 657,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 4H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 2H), 4,22 - 3,96 (m, 5H), 3,24 - 3,05 (m, 4H), 2,99 (dd, J = 15,8, 8,9 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,72 - 1,48 (m, 2H), 1,46 - 1,05 (m, 6H).

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm ethyl (*S)-3-(3-(điflorometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (600 mg, 0,91 mmol), 1 M dung dịch NaOH chứa nước (8,4 mL, 8,4 mmol) và THF (8,4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (550 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; m/z tìm được, 629,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,44 (s, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,97 (dd, *J* = 9,1, 6,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 4,25 - 4,03 (m, 2H), 3,32 - 3,02 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,48 - 1,20 (m, 3H).

Ví dụ 513: Axit (3**S*)-3-(8-etyl-3-(triflorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



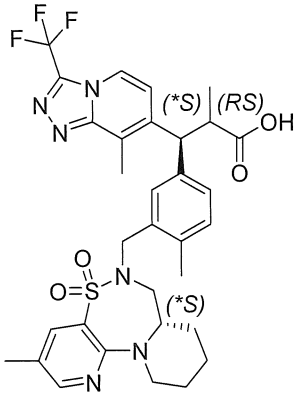
Bước A: Etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,77 mL, 3,91 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 1,00 g, 2,37 mmol), (*S)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 77, 901 mg, 3,37 mmol) và triphenylphosphin (923 mg, 3,52 mmol) trong THF (27 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,3 g, 82 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z tìm được, 671,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 4,29 - 3,99 (m, 4H), 3,32 - 2,96 (m, 5H), 2,84 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 8,5 Hz, 6H), 1,81 - 1,60 (m, 3H), 1,59 - 1,37 (m, 3H), 1,23 - 1,18 (m, 3H).

Bước B: Etyl (3*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (2,91 mL, 1 M in hexan/THF, 2,91 mmol) ở -78 °C vào etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (1,30 g, 1,94 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,24 mL, 3,88 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 30 % DCM/EtOAc) để tạo hợp chất tiêu đề (150 mg, 11 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,8; m/z tìm được, 699,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (3*S*)-3-(8-etyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (3*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat (150 mg, 0,21 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2 mL, 2 mmol) và THF (2 mL) được khuấy at 50 °C qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (113 mg, 79 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z tìm được, 671,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 3H), 4,24 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,38 - 3,17 (m, 6H), 2,26 (d, J = 18,9 Hz, 6H), 2,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 6H).

Ví dụ 514: Axit (3*S*)-2-Metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

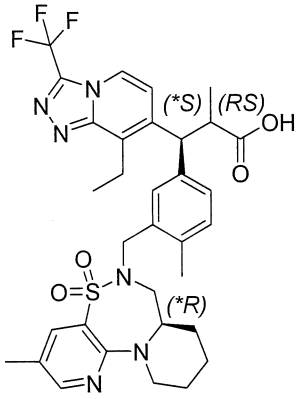


Bước A: Etyl (3*S*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (2,91 mL, 1 M in hexan/THF, 2,91 mmol) ở -78 °C vào etyl (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 513, Bước A, 1,30 g, 1,94 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,24 mL, 3,88 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 30 % DCM/EtOAc) để tạo hợp chất tiêu đề (200 mg, 15 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z tìm được, 685,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (3*S*)-2-Metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (3*S*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (200 mg, 0,29 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2,7 mL, 2,7 mmol) và THF (2,7 mL) được khuấy at 50 °C qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách

chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (113 mg, 79 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 656,2 $[M]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (dq, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 4H), 1,81 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 515: Axit (3**S*)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Bước A: Etyl (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,77 mL, 3,91 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 1,00 g, 2,37 mmol), (**R*)-3-metyl-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 117 901 mg, 3,37 mmol) và triphenylphosphin (923 mg, 3,52 mmol) trong THF (27 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl

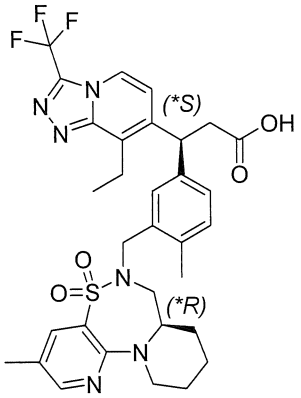
axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,4 g, 88 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z tìm được, 671,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,25 - 3,99 (m, 4H), 3,25 - 3,06 (m, 4H), 3,00 (dd, J = 15,8, 9,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,27 (d, J = 2,9 Hz, 6H), 1,78 - 1,55 (m, 3H), 1,54 - 1,09 (m, 6H).

Bước B: Etyl (3**S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (3,13 mL, 1 M trong hexan/THF, 3,13 mmol) ở -78 °C vào etyl (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (1,40 g, 2,09 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,26 mL, 4,17 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (0,05 % TFA trong nước, 0,05 % TFA trong axetonitril) để tạo hợp chất tiêu đề (300 mg, 21 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,3; m/z tìm được, 699,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (3**S*)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (3**S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat (250 mg, 0,36 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (3,3 mL,

3,3 mmol) và THF (3,3 mL) được khuấy at 50 °C qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (133 mg, 48 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z tìm được, 671,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (s, 2H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 4,47 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,39 - 3,13 (m, 5H), 2,25 (d, J = 17,6 Hz, 6H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,61 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,39 - 1,36 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H).

Ví dụ 516: Axit (*S)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.

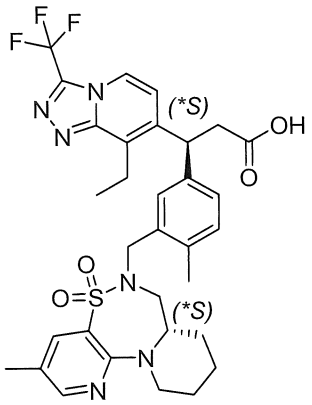


Bước A: Etyl (*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (3,13 mL, 1 M in hexan/THF, 3,13 mmol) ở -78 °C vào etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 515, Bước A, 1,40 g, 2,09 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,26 mL, 4,17 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (0,05 % TFA trong nước, 0,05 % TFA trong axetonitril) để tạo hợp chất tiêu đề (70 mg, 5 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z tìm được, 685,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (**S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat (70 mg, 0,1 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (0,9 mL, 0,9 mmol) và THF (0,9 mL) được khuấy at 50 °C qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (33 mg, 49 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,7; m/z tìm được, 657,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 14,9, 4,7 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,39 - 3,19 (m, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,05 (s, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,42 - 1,23 (m, 4H).

Ví dụ 517: Axit (*S)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic.

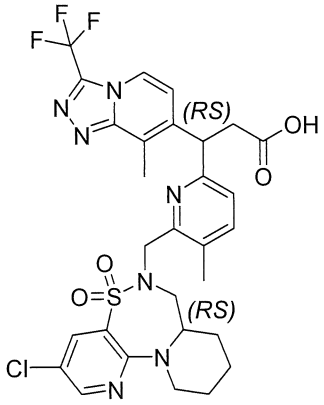


Bước A: Etyl (*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm từng giọt dung dịch LDA (2,91 mL, 1 M in hexan/THF, 2,91 mmol) ở -78 °C vào etyl (*S)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 513, Bước A, 1,30 g, 1,94 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt Iođometan (0,24 mL, 3,88 mmol) và dung dịch tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (10 mL) và lớp nước được tách chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các chiết xuất này thu được một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit (0,05 % TFA trong nước, 0,05 % TFA trong axetonitril) để tạo hợp chất tiêu đề (80 mg, 6 %) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z tìm được, 685,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(8-Etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-

yl)metyl)phenyl)propanoat (80 mg, 0,12 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2,7 mL, 2,7 mmol) và THF (2,7 mL) được khuấy at 50 °C qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (39 mg, 45 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z tìm được, 657,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (dq, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 6H), 1,81 - 1,63 (m, 1H), 1,56 - 1,54 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 518: Axit 3-(6-((3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



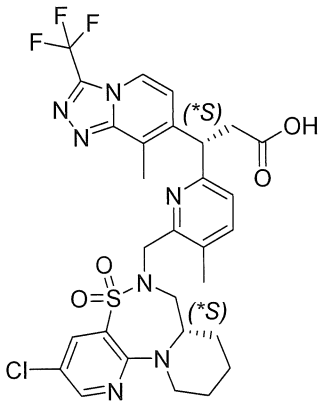
Bước A: Etyl 3-(6-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DBAD (303 mg, 1,32 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 33, Bước B, 367 mg, 0,87 mmol), 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 152 300 mg, 1,04 mmol) và triphenylphosphin (343 mg, 1,31 mmol) trong THF (11 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (550 mg, 91 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_7O_4S$, 692,2; m/z tìm được, 692,2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 21,0, 7,8 Hz, 1H), 5,05 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,57 (m, 2H), 4,40 - 4,24 (m, 2H), 4,20 - 3,99 (m, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,92 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 3H), 1,72 - 1,51 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(6-((3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(6-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (550 mg, 0,80 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (2,4 mL, 2,4 mmol) và THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Các phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (487 mg, 92 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,87 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 21,3, 7,8 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 14,8, 9,9 Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 3,67 - 3,22 (m, 4H), 3,09 - 3,02

(m, 1H), 2,86 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,50 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Ví dụ 519: Axit (*S)-3-(6-(((*S)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



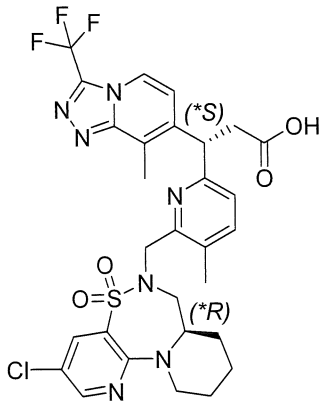
Hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang chứa axit 3-(6-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 518, 487 mg) được tách riêng bằng hai phương pháp tách bất đối xứng. Ban đầu, hỗn hợp gồm 4 đồng phân không đối quang được thực hiện theo Phương pháp tách bất đối xứng VII: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, Pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo Ví dụ 519 và Ví dụ 520, cũng như hỗn hợp hai đồng phân không đối quang còn lại (Ví dụ 521 và Ví dụ 522). Sau đó, hỗn hợp gồm Ví dụ 521 và Ví dụ 522 được tách riêng bằng Phương pháp tách bất đối xứng VIII: SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Daicel Chiralpak IG 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % EtOH) để tạo ra Ví dụ 521 và Ví dụ 522. Phương pháp tách bất đối xứng, thứ tự rửa giải và hóa học lập thể đã định rõ được trình bày dưới đây trong Bảng 6. Khi cấu hình hóa học lập thể được viết là, ví dụ (*S, *R), có cấu hình thứ nhất, (* S), tương ứng với cấu hình tại cacbon 3-propanoic và cấu hình thứ hai, (*R), tương ứng với hóa học lập thể tại sultam. Đặc tính của axit (*S)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 519, 92 mg) như sau: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2;

m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,64 (dt, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 3H), 3,35 (dt, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,5, 6,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (dt, J = 9,9, 6,0 Hz, 3H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,49 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

Bảng 6: Phương pháp tách bất đối xứng, Thứ tự rửa giải và Hóa học lập thể đã đặt ký hiệu cho các ví dụ 519-522

Ví dụ số	Phương pháp tách bất đối xứng/thứ tự rửa giải	Cấu hình
519	Phương pháp VII, rửa giải thứ hai	*(*S, *S)*
520	Phương pháp VII, rửa giải thứ ba	*(*S, *R)*
521	Phương pháp VIII, rửa giải thứ nhất	*(*R, *S)*
522	Phương pháp VIII, rửa giải thứ hai	*(*R, *R)*

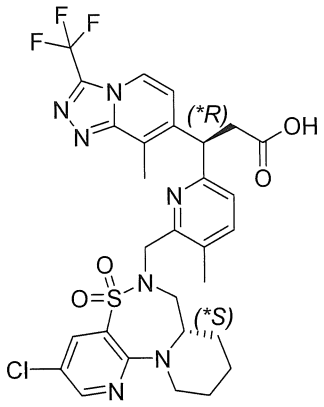
Ví dụ 520: Axit (**S*)-3-(6-(((**R*)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (124 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 519 và Bảng 6. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

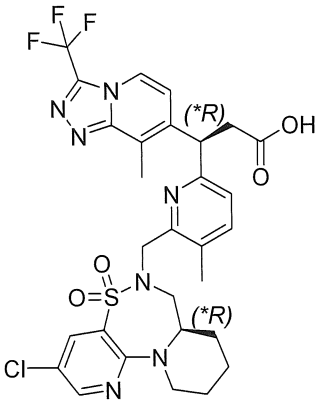
(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,61 (dq, J = 13,9, 4,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,58 - 3,37 (m, 3H), 3,29 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 16,5, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,76 (td, J = 10,4, 4,7 Hz, 2H), 1,54 (h, J = 7,7, 6,9 Hz, 1H), 1,45 (tt, J = 10,8, 5,9 Hz, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 1H).

Ví dụ 521: Axit (*R)-3-(6-(((*S)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



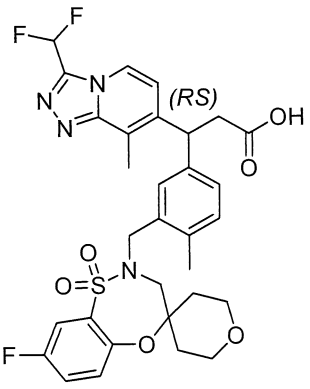
Hợp chất tiêu đề (75 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 519 và Bảng 6. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,4, 3,3 Hz, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,33 (dt, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,2, 7,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,61 (dd, J = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 1,54 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,99 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

Ví dụ 522: Axit (*R)-3-(6-(((*R)-3-Cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (141 mg) thu được như mô tả trong Ví dụ 519 và Bảng 6. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z tìm được, 664,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,71 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,30 (dt, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (td, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 1,51 (dd, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,96 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Ví dụ 523: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



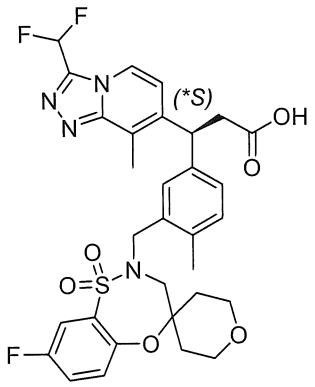
Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (DBAD,

368 mg, 1,56 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 421 mg, 1,04 mmol), 8-floro-2,2',3,3',5',6'-hexahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran] 1,1-đioxit (Chất trung gian 165, 300 mg, 1,04 mmol) và triphenylphosphin (411 mg, 1,57 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (680 mg, 97 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{33}H_{35}F_3N_4O_6S$, 672,7; m/z tìm được, 673,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,4, 3,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,66 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,9, 8,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (680 mg, 1,01 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (3 mL, 3 mmol) và THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, thêm vào dung dịch HCl chứa nước 1 M cho đến khi độ pH là 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (624 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,87 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,53 (td, J = 7,2, 2,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 6H), 6,96

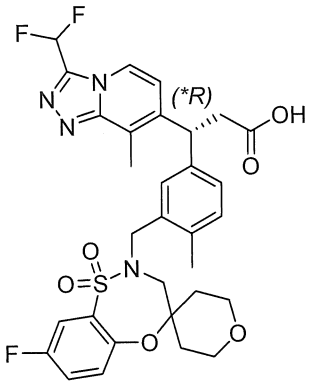
(d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,64 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 16,0, 7,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (t, J = 11,8 Hz, 2H).

Ví dụ 524: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



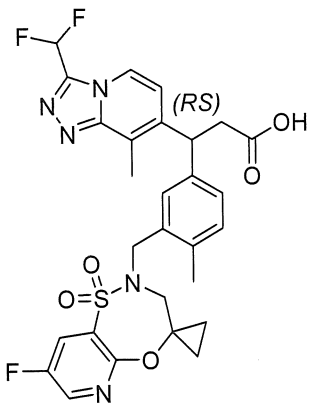
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 523, 624 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: etylpyriđin 5 µm 150 x 30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH), tiếp theo là SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 50 % CO_2, 50 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (261 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 15,8, 8,3 Hz, 2H), 2,98 (dd, J = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 14,3 Hz, 1H).

Ví dụ 525: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (258 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 524 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 4H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 15,9, 9,2 Hz, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 15,7, 8,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 14,4 Hz, 1H).

Ví dụ 526: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

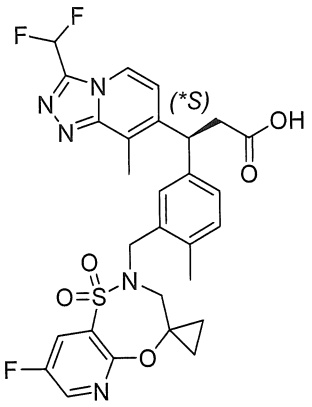


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (437 mg, 1,86 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,23 mmol), 8'-floro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 80, 303 mg, 1,24 mmol) và triphenylphosphin (488 mg, 1,86 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (780 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z tìm được, 630,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (dq, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (dd, J = 15,8, 7,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 15,9, 8,4 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,22 - 1,08 (m, 5H), 0,57 - 0,45 (m, 2H).

Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (780 mg, 1,24 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (12,4 mL, 12,4 mmol) và THF (12,4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo

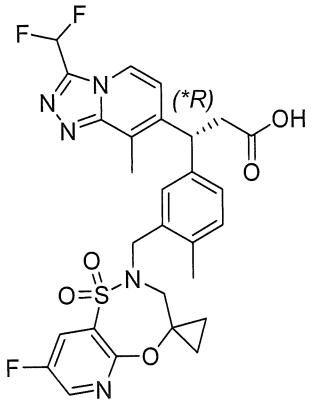
hợp chất tiêu đề (737 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z tìm được, 602,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,08 (dd, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 15,9, 8,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,12 (s, 1H), 0,51 (s, 2H).

Ví dụ 527: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



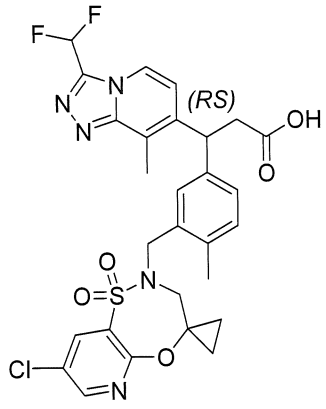
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 526, 737 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: etylpyriđin 5 µm 150 x 30 mm, Pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH), tiếp theo là SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (309 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z tìm được, 602,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 30,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (dt, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 528: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (307 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 527, được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z tìm được, 602,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 3H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 16,0, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,16 - 1,10 (m, 2H), 0,55 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 529: Axit 3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

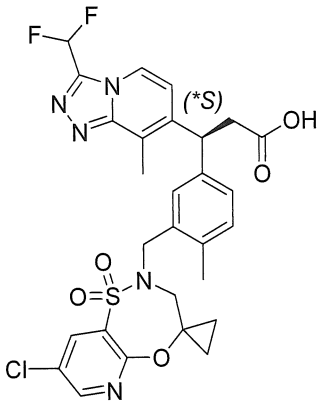


Bước A: Etyl 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (1,12 g, 4,87 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 1,21 g, 3,00 mmol), 8'-cloro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 96, 900 mg, 3,45 mmol), và triphenylphosphin (1,28 g, 4,89 mmol) trong THF (45 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,80 g, 93 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 646,1; m/z tìm được, 646,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 4,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 4H), 0,62 - 0,52 (m, 2H).

Bước B: Axit 3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (500 mg, 0,77 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (3 mL, 3 mmol) và THF (4 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (300 mg, 63 %) ở

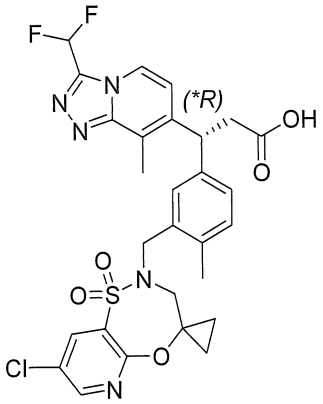
dạng dầu. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z tìm được, 618,1 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,21 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,18 (dd, J = 16,0, 7,1 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H).

Ví dụ 530: Axit (*S)-3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



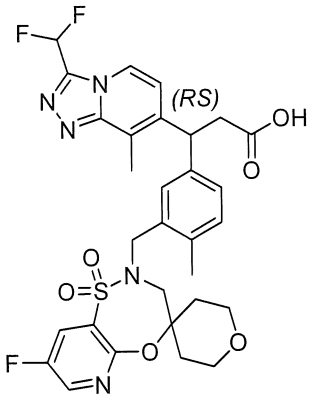
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 529, 300 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: CO_2 55 %, EtOH 45 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (150 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z tìm được, 618,1 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,00 (m, 4H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 16,0, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,17 - 1,02 (m, 2H), 0,58 - 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 531: Axit (*R)-3-(3-((8'-Cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (150 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 530 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z tìm được, 618,1 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 4H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (dt, J = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 1,07 (dt, J = 12,0, 5,3 Hz, 1H), 0,55 - 0,50 (m, 2H).

Ví dụ 532: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

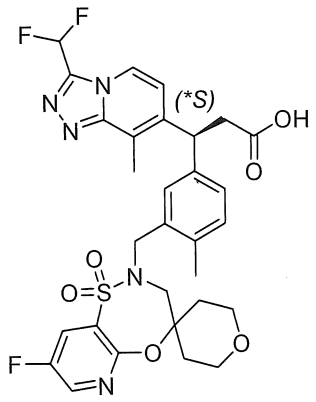


Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Thêm đi-*tert*-butyl azođicacboxylat (206 mg, 1,30 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 350 mg, 0,87 mmol), 8'-floro-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 166, 300 mg, 1,04 mmol) và triphenylphosphin (341 mg, 1,30 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (550 mg, 94 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,7; m/z tìm được, 674,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (600 mg, 0,89 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (3,6 mL, 3,6 mmol), THF (4,4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (550 mg, 96 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 646,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,8 Hz,

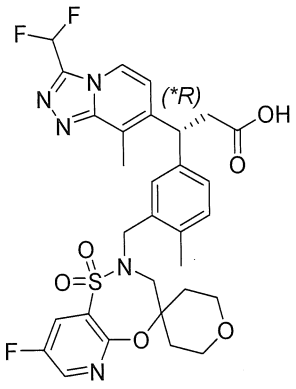
1H), 3,94 (qd, J = 11,9, 6,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,50 (d, J = 44,8 Hz, 4H), 3,17 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,9, 7,5 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 533: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



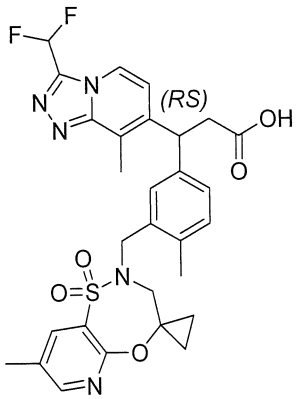
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (Ví dụ 532, 550 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo ra hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (233 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 646,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,60 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 5H), 3,04 (dd, J = 15,6, 9,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,20 - 1,11 (m, 1H).

Ví dụ 534: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (228 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 533 đã được đặt ký hiệu (*R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 646,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,02 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 15,8, 9,0 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,50 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,31 - 1,19 (m, J = 6,4 Hz, 1H).

Ví dụ 535: Axit -(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



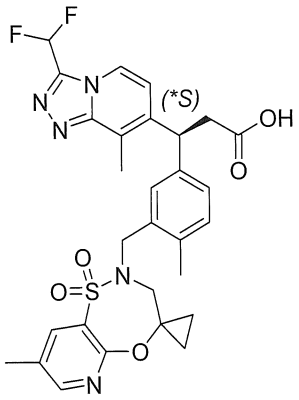
Bước A: Etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-

2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Thêm đisopropyl azođicacboxylat (0,40 mL, 2,04 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,24 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 423 mg, 1,76 mmol) và triphenylphosphin (482 mg, 1,84 mmol) trong THF (14 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (770 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,7; m/z tìm được, 626,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 1,19 - 1,13 (m, 3H), 0,53 - 0,42 (m, 2H).

Bước B: Axit -(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (770 mg, 1,23 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (11,3 mL, 11,3 mmol) và THF (11,3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (720 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z tìm được, 598,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,96

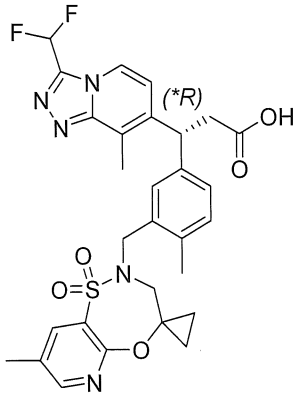
(t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,43 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,12 - 0,99 (m, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,46 (s, 2H).

Ví dụ 536: Axit (*S)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



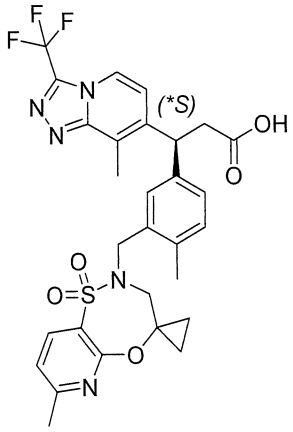
Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 535, 720 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: CO_2 65 %, EtOH 35 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (349 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z tìm được, 598,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,04 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 39,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,16 - 0,96 (m, 3H), 0,50 (dt, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 0,43 (dt, J = 10,6, 6,1 Hz, 1H).

Ví dụ 537: Axit (*R)-3-(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (339 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 536 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z tìm được, 598,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,03 (m, 2H), 7,28 - 7,12 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,37 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 15,8, 8,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 2H), 0,54 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 538: Axit (*S)-3-(4-Metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



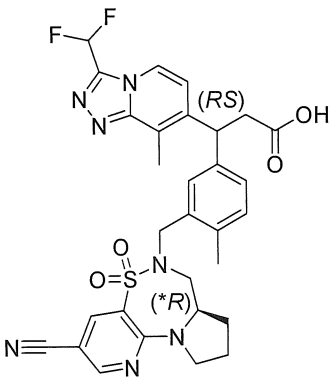
Bước A: Etyl (*S)-3-(4-metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DBAD (304 mg, 1,32 mmol) vào hỗn hợp

khuấy gồm etyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 26, 350 mg, 0,83 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 423 mg, 1,76 mmol) và triphenylphosphin (349 mg, 1,33 mmol) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (530 mg, 99 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (dq, J = 21,5, 7,1 Hz, 3H), 3,51 (q, J = 15,1, 14,6 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 15,9, 8,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,27 - 1,08 (m, 6H), 0,64 - 0,49 (m, 2H).

Bước B: Axit -(3-(Điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl (*S)-3-(4-metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (530 mg, 0,82 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (7,6 mL, 7,6 mmol) và THF (7,6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (483 mg, 95 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,6; m/z tìm được, 616,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 16,1, 7,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 16,1, 8,6 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H),

2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (dt, J = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 1,02 (dt, J = 11,7, 6,2 Hz, 1H), 0,56 - 0,50 (m, 1H), 0,48 - 0,40 (m, 1H).

Ví dụ 539: Axit 3-(3-(((*R)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

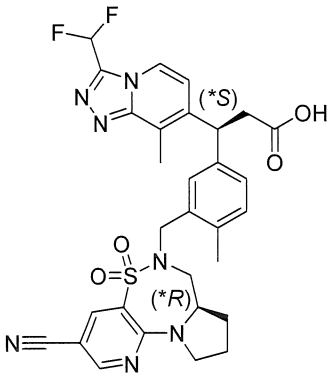


Bước A: Etyl 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DBAD (453 mg, 1,97 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,24 mmol), (*R)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 87, 4022 mg, 1,52 mmol) và triphenylphosphin (521 mg, 1,99 mmol) trong THF (18 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (750 mg, 93 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; m/z tìm được, 649,6 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 7,3, 6,2 Hz, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 2H), 4,52 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 4,09 (dq, J = 19,7, 7,2 Hz, 4H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,11 (dt, J =

15,8, 6,9 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,81 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,33 - 1,14 (m, 5H).

Bước B: Axit 3-(3-(((*R)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm etyl 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (750 mg, 1,15 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (10,6 mL, 10,6 mmol) và THF (10,6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (692 mg, 92 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 621,6 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 6,93 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,00 - 4,82 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 14,8, 2,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 14,8, 4,4 Hz, 1H), 3,72 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H).

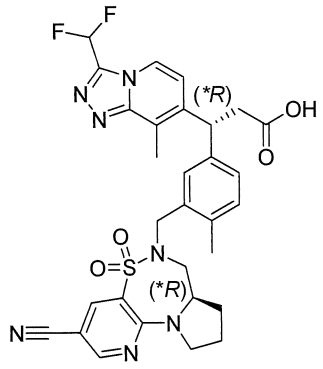
Ví dụ 540: Axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



960

Hỗn hợp các đồng phân axit 3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 539, 692 mg) được tách riêng bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm, pha động: 50 % CO_2, 50 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (330 mg) được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 621,6 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,53 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 2H), 3,36 (dd, J = 13,1, 3,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 15,9, 6,7 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,87 (q, J = 13,0, 12,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H).

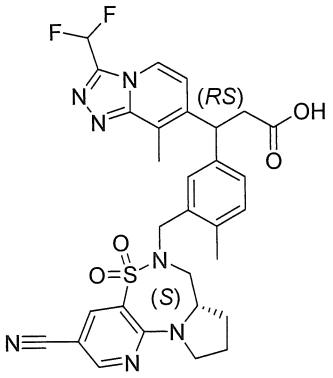
Ví dụ 541: Axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (330 mg) từ bước tách bất đối xứng như mô tả trong Ví dụ 540 được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 621,6 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 2H), 4,52 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,11 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 13,1, 3,6 Hz, 1H), 3,17 (dd,

J = 16,0, 6,6 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 1H).

Ví dụ 542: Axit 3-(3-(((*S*)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

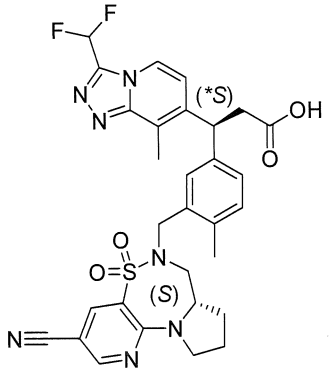


Bước A: Etyl 3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Thêm DBAD (453 mg, 1,97 mmol) vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, Bước C, 500 mg, 1,24 mmol), (**S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-3-cacbonitril 5,5-đioxit (Chất trung gian 88, 402 mg, 1,52 mmol) và triphenylphosphin (521 mg, 1,99 mmol) trong THF (18 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra, Lớp chứa nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (790 mg, 98 %) ở dạng bọt trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; m/z tìm được, 650,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,83 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 14,6, 5,7 Hz, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 4H), 3,77 - 2,98 (m, 2H), 3,11 (dt, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 3,03 -

2,97 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,25 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 3H).

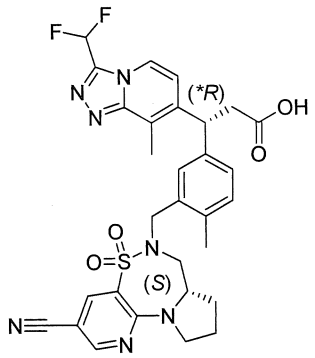
Bước B: Axit 3-(3-(((*S)-3-Xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (790 mg, 1,22 mmol), dung dịch NaOH chứa nước 1 M (11 mL, 11 mmol) và THF (11 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch Hcl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (750 mg, 99 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 621,6 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,03 (m, 3H), 6,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,97 – 4,81 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 14,8, 3,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 14,8, 5,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,87 (q, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,95 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H), 1,58 – 1,53 (m, 1H).

Ví dụ 543: Axit (*S)-3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp gồm axit 3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 542, 730 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm, pha động: 40 % CO_2, 60 % MeOH (0,6 % axit formic)) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (367 mg) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 622,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 3H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,18 (dd, *J* = 16,0, 6,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 2,88 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (dt, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,62 – 1,57 (m, 1H), 1,29 – 1,21 (m, 1H).

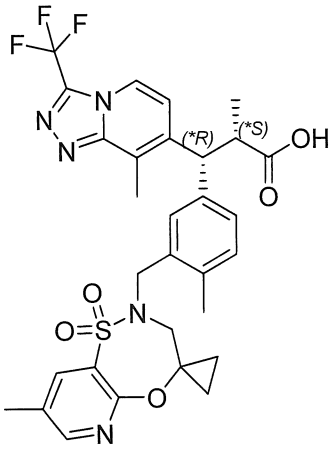
Ví dụ 544: axit (*R)-3-(3-(((S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (365 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 543 đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z tìm được, 622,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,37 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 16,9 Hz,

1H), 2,87 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,21 (s, 1H).

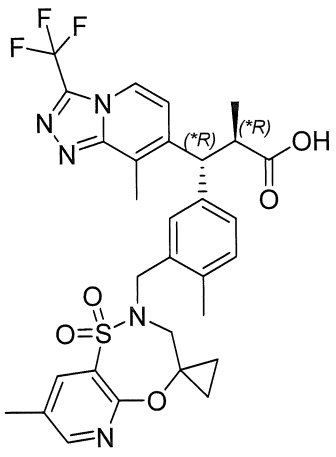
Ví dụ 545: Axit (2*S,3*R)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl (2*S,3*R)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Điisopropyl azođicarboxylat (0,06 mL, 0,31 mmol) được thêm vào hỗn hợp khuấy gồm metyl (2*S,3*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 175, 80 mg, 0,19 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 65 mg, 0,27 mmol) và triphenylphosphin (74 mg, 0,28 mmol) trong THF (2,2 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 tiếng, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (100 mg, 82 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; m/z tìm được, 644,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (2*S*,3**R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl (2*S*,3**R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (100 mg, 0,16 mmol), 1 M dung dịch NaOH chứa nước (1,4 mL, 1,4 mmol), THF (1,4 mL) và etanol (0,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch Hcl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (97 mg, 99 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z tìm được, 630,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,54 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,35 (dq, *J* = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 2H), 0,52 (s, 2H).

Ví dụ 546: Axit (2*R,3**R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

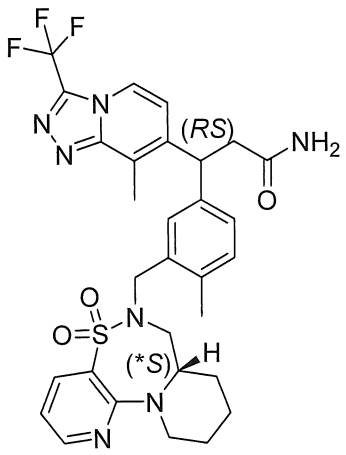


Bước A: Etyl (2*R,3*R)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Điisopropyl azođicarboxylat (0,06 mL, 0,31 mmol) được thêm vào hỗn hợp khuấy gồm metyl (2*R,3*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 176, 50 mg, 0,12 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 40 mg, 0,17 mmol) và triphenylphosphin (46 mg, 0,18 mmol) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào. Hỗn hợp hai pha đã được tách. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (70 mg, 92 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; m/z tìm được, 644,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (2*R,3*R)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl (2*R,3*R)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (70 mg, 0,11 mmol), 1 M dung dịch NaOH chứa nước (1,0 mL, 1,4 mmol), THF (1,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch Hcl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (47 mg, 69 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z tìm được, 630,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J =

11,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,35 (dq, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,19 - 1,13 (m, 5H), 0,65 - 0,56 (m, 2H).

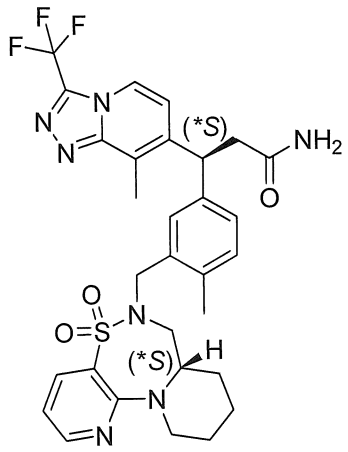
Ví dụ 547: 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Lần lượt thêm amoni hyđroxit (17 mg, 0,48 mmol), *N*-(3-đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbođiimit hyđroclorua (93 mg, 0,48 mmol) vào dung dịch gồm axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 289, 100 mg, 0,16 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được phân chia giữa EtOAc và nước (25 mL mỗi chất). Pha nước được tách chiết với EtOAc (2 X 25 mL). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (90 mg, 90 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z tìm được, 628,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,50 (dq, *J* = 14,0, 4,7 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,25 (dt, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* = 13,2, 3,8 Hz, 1H),

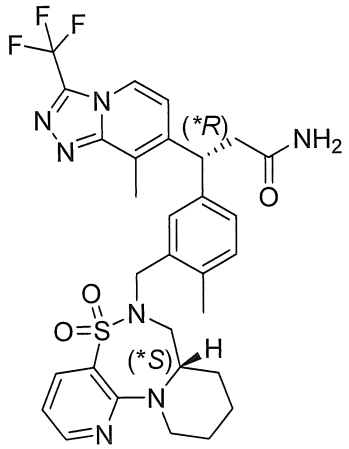
3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 2H), 1,56 - 1,38 (m, 3H).

Ví dụ 548: (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



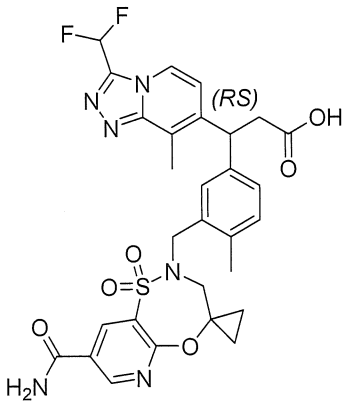
Hỗn hợp gồm 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 547, 85 mg) được tách ra bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % iPOH(0,3 % $iPrNH_2$)) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (32 mg, 32 %) đã được đặt ký hiệu (**S*). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z tìm được, 628,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ^1H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,23 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,25 (dt, *J* = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,75 – 1,55 (m, 2H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,84 – 0,78 (m, 2H).

Ví dụ 549: (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat.



Hỗn hợp gồm 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Ví dụ 547, 85 mg) được tách ra bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 50 % CO_2, 50 % iPOH(0,3 % $iPrNH_2$)) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (36 mg, 36 %) đã được đặt ký hiệu (*R). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z tìm được, 628,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ^1H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ ^1H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,32 (dd, *J* = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 – 4,58 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 3H), 3,05 (dd, *J* = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,37 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 551: Axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Etyl 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Đi-*tert*-butyl azođicarboxylat

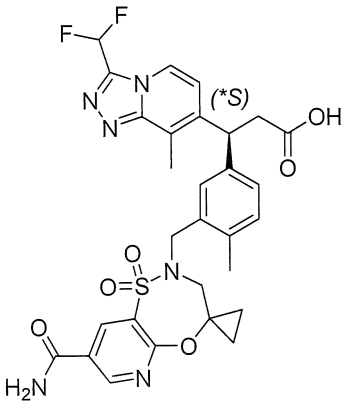
(1,12 g, 4,87 mmol) được thêm vào hỗn hợp khuấy gồm etyl 3-(3-(điflomthyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (Ví dụ 28, bước C, 1,21 g, 3,00 mmol), 8'-cloro-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 96, 900 mg, 3,45 mmol) và triphenylphosphin (1,28 g, 4,89 mmol) trong THF (45 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,80 g, 93 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 645,2; m/z tìm được, 646,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 4,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 4H), 0,62 - 0,52 (m, 2H).

Bước B: Etyl 3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (1,0 g,

1,55 mmol), kẽm xyanua (482 mg, 4,11 mmol), bột kẽm (677 mg, 10,1 mmol), tris(đibenzyliđeneaxeton)đipalađi(0) (318 mg, 0,35 mmol), đixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin (421 mg, 0,88 mmol) và DMA (51,3 mL) được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp phan ứng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phan ứng được gia nhiệt ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và lọc, rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được rửa bằng dung dịch nước muối và natri bicacbonat chứa nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (600 mg, 61 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_2N_6O_5S$, 636,2; m/z tìm được, 637,2 $[M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,13 (dd, *J* = 15,8, 7,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 19,1 Hz, 2H), 1,33 - 1,03 (m, 4H), 0,73 - 0,64 (m, 2H).

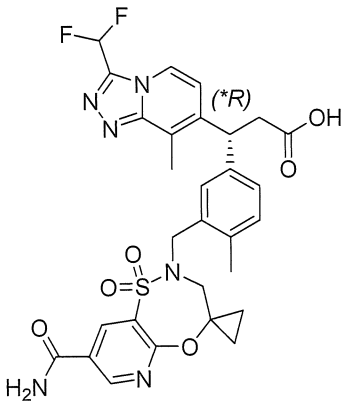
Bước C: Axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (600 mg, 0,94 mmol), 1 M dung dịch NaOH chứa nước (2,6 mL, 2,6 mmol), THF (5,3 mL) và etanol (0,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch Hcl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (355 mg, 60 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^1H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 3H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,22 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,79– 2,71 (m, 1H), 2,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,96 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 0,41 – 0,31 (m, 2H), 0,00 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H).

Ví dụ 552: Axit (*S)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



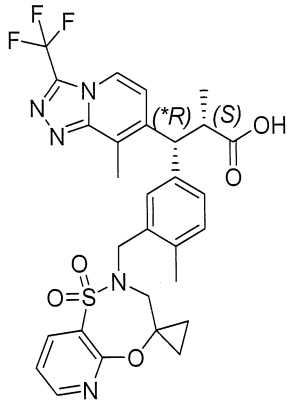
Hỗn hợp gồm axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 551, 344 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 μm 250*30 mm, Pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất (156 mg, 26 %) đã được đặt ký hiệu (*S). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,18 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,11 (q, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,12 – 6,93 (m, 4H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 3H), 2,30 – 2,17 (m, 3H), 0,63 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,28 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ví dụ 553: Axit (*R)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hỗn hợp gồm axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 551, 344 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 45 % CO_2, 55 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (158 mg, 27 %) đã được đặt ký hiệu (**R*). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z tìm được, 627,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^1H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (q, *J* = 3,3, 2,9 Hz, 1H), 8,01 (q, *J* = 3,8, 3,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 4,76 – 4,63 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,42 – 3,30 (m, 3H), 3,12 (dd, *J* = 15,7, 6,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 2H), 0,63 (s, 2H), 0,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H).

Ví dụ 554: Axit (2*S*,3**R*)-3-(3-(Triflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic.

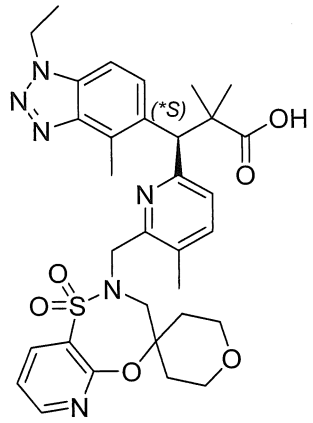


Bước A: Metyl (2*S,3*R*))-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Điisopropyl azođicarboxylat (0,13 mL, 0,66 mmol) được thêm vào hỗn hợp khuấy gồm metyl (*2*S,3*R*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 175, 168 mg, 0,40 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 136 mg, 0,60 mmol) và triphenylphosphin (155 mg, 0,60 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, etyl axetat và nước được thêm vào và hỗn hợp hai pha được tách riêng ra. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp và rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (240 mg, 96 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z tìm được, 630,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 4H), 4,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,35 (dq, *J* = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,28 - 1,15 (m, 6H), 0,62 - 0,55 (m, 2H).

Bước B: Axit (2*S*,3**R*)-3-(3-(triflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic. Hỗn hợp chứa metyl (2*S,3*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (240 mg, 0,38 mmol), 1 M dung dịch NaOH chứa nước (3,5 mL, 3,5 mmol), etanol (0,10 mL) và THF (3,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 1 M dung dịch Hcl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được tách riêng. Lớp nước được tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa lần lượt với nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp

chất tiêu đề (225 mg, 96 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; m/z tìm được, 616,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (s, 2H), 8,45 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,36 (dq, *J* = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,17 (q, *J* = 5,7, 4,4 Hz, 3H), 0,58 - 0,52 (m, 2H), 0,00 (s, 2H).

Ví dụ 555: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



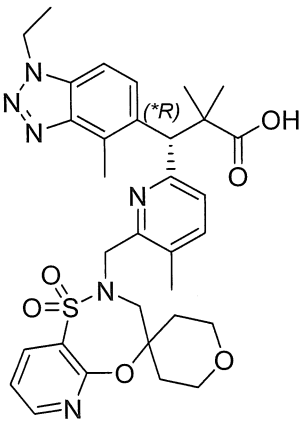
Bước A: Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Dung dịch gồm metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 168, 150 mg, 0,38 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 126 mg, 0,47 mmol), và triphenylphosphin (158 mg, 0,60 mmol) trong THF (4 mL) và DMF (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (139 mg, 0,61 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, 61 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Lithi hyđroxit (111 mg, 4,62 mmol) was added to a solution of metyl 3-(1-ethyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-dimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyridin-3-yl)propanoate (150 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (3 mL), THF (3 mL) và nước (3 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH khoảng bằng 6. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (80 mg, 55 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; m/z tìm được, 635,2 $[M+H]^+$. 1 H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ d 11,52 (s, 1H), 8,59 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 4,64 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,78 (td, *J* = 11,9, 4,3 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,70 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

Bước C: Axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Hỗn hợp gồm axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic (80 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (25 mg, 17 %) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; m/z tìm được, 635,2 $[M+H]^+$. 1 H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,60 (t, *J* = 16,4 Hz, 0H), 4,58 – 4,48 (m, 2H), 4,11 – 3,95 (m, 2H), 3,73 – 3,62

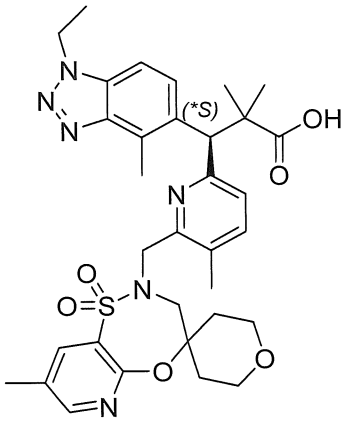
(m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H).

Ví dụ 556: Axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (28 mg, 19 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 555 đã được đặt ký hiệu (**R*): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_6S$, 634,3; m/z tìm được, 635,2 $[M+H]^+$. 1 H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 4,11 – 3,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,75 – 1,57 (m, 4H), 1,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 13,7 Hz, 6H).

Ví dụ 557: Axit (**S*)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



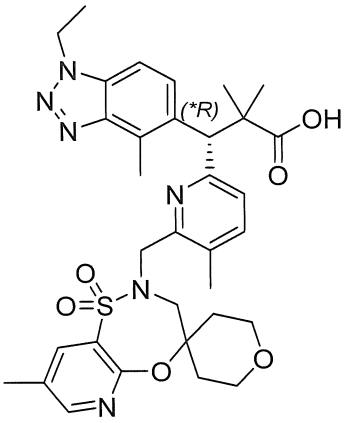
Bước A: Metyl (*R/S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 168, 170 mg, 0,43 mmol), 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 150 mg, 0,53 mmol), và triphenylphosphin (179 mg, 0,68 mmol) trong THF (5 mL) và DMF (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (158 mg, 0,69 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (250 mg, 88 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{42}N_6O_6S$, 662,3; m/z tìm được, 663,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (181 mg, 7,54 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*R/S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (250 mg, 0,38 mmol) trong MeOH (5 mL), THF (5 mL) và nước (5 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH khoảng bằng 6. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (220 mg, 90 %) dưới dạng bọt màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$.

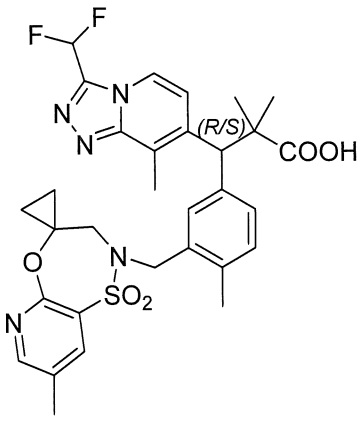
Bước C: Axit (*S)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm axit (*R/S*)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (220 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng ((Pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 70 % CO_2, 30 % EtOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (25 mg, 22 %) đã được đặt ký hiệu (*S), được tinh chế thêm bằng pha đảo (Pha tĩnh: YMC-actus Triart C18 10 µm 30*150 mm, Pha động: Građient từ 65 % $HCOONH_4$ 0,6 g/L pH=3,5, 35 % ACN đến 25 % $HCOONH_4$ 0,6 g/L pH=3,5, 75 % ACN), sau đó là một pha đảo khác (Pha tĩnh: YMC-actus Triart C18 10 µm 30*150 mm, Pha động: Građient từ 75 % NH_4HCO_3 0,2 %, 25 % ACN đến 35 % NH_4HCO_3 0,2 %, 65 % ACN) để tạo thành hợp chất tiêu đề (22 mg, 9 %): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,66 – 4,56 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,41 (d, J = 29,1 Hz, 6H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,58 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ví dụ 558: Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (54 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 557 đã được đặt ký hiệu (**R*), còn được tinh chế thêm bằng pha đảo (Pha tĩnh: YMC-actus Triart C18 10 µm 30*150 mm, Pha động: Građient từ 65 % $HCOONH_4$ 0,6 g/L pH=3,5, 35 % ACN đến 25 % $HCOONH_4$ 0,6 g/L pH=3,5, 75 % ACN) để tạo thành hợp chất tiêu đề (43 mg, 18 %): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z tìm được, 649,3 $[M+H]^+$. 1 H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 22,4, 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,80 – 1,64 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

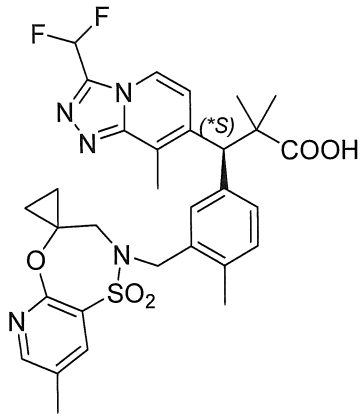
Ví dụ 559: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 2,0 g, 4,8 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 1,5 g, 6,0 mmol), và triphenylphosphin (1,8 g, 7,1 mmol) trong THF (133 mL) và DMF (13 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (1,9 g, 7,9 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,9 g, sản lượng 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_2N_5O_5S$, 639,2; m/z tìm được, 640,3 $[M+H]^+$.

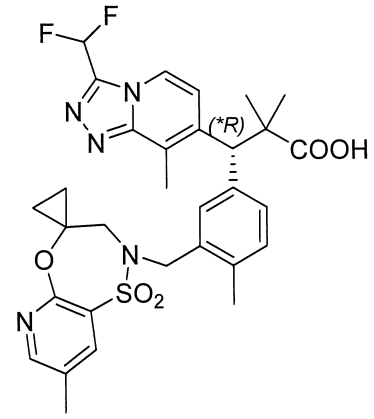
Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (0,83 g, 19,7 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (2,9 g, 3,9 mmol) trong MeOH (25 mL) và nước (17 mL). Phản ứng được khuấy ở 70 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 3-4. EtOAc được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (2,5 g, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z tìm được, 626,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 560: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



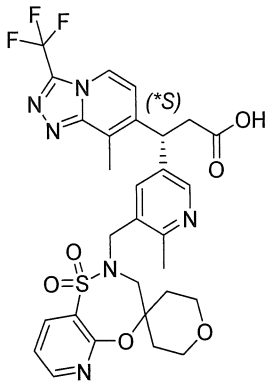
Hỗn hợp gồm axit (*R*/*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 559, 2,5 g) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC, 5 µm, 2 x 25 cm, pha động: 20 % MeOH (0,1 % DEA), 80 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (1,17 g, 47 %) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z tìm được, 626,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, clorofom-*d*) δ 8,26 – 8,22 (m, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,32 – 7,09 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 – 1,09 (m, 2H), 0,49 – 0,37 (m, 2H).

Ví dụ 561: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (1,19 g, 48 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 560 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z tìm được, 626,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,36 – 4,19 (m, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18 – 1,11 (m, 2H), 0,50 – 0,37 (m, 2H).

Ví dụ 562: Axit (*S)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

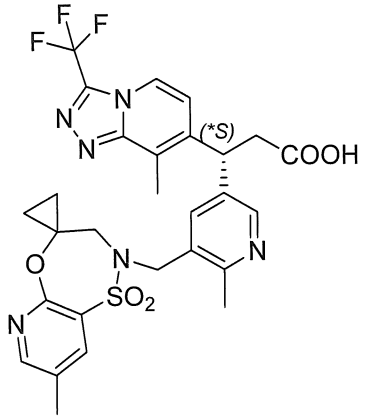


Bước A: Axit (*S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch gồm etyl (*S)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 173, 200 mg, 0,47 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 158 mg, 0,58 mmol), và triphenylphosphin (198 mg, 0,75 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (175 mg, 0,75 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (300 mg, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50

(dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 4H), 3,64 (dt, J = 21,3, 10,6 Hz, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 16,0, 7,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 16,1, 8,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,66 – 1,48 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit (*S)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch natri hyđroxit (1 M, 4,1 mL, 4,1 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (*S)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (300 mg, 0,45 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (280 mg, sản lượng 97 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; m/z tìm được, 647,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (tt, J = 9,2, 3,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,19 (dd, J = 16,0, 7,8 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 16,0, 7,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,55 – 1,50 (m, 2H).

Ví dụ 563: Axit (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

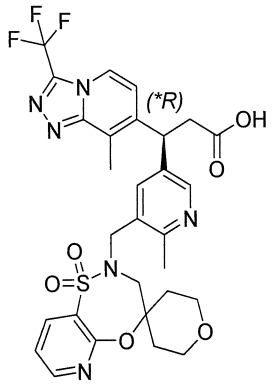


Bước A: Etyl (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat. Dung dịch có dung dịch A gồm etyl (*S)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 173, 250 mg, 0,59 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 175 mg, 0,73 mmol) và triphenylphosphin (247 mg, 0,94 mmol) trong THF (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (218 mg, 0,95 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (380 mg, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,09 – 4,01 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,13 (dd, *J* = 16,1, 7,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 16,1, 8,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,25 - 1,10 (m, 5H), 0,65 - 0,56 (m, 2H).

Bước B: (*S)-3-(8-Metyl-3-(trifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-dioxidospiro[cyclopropane-1,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyridin-3-yl)propanoic acid. Dung dịch natri hyđroxit (1 M, 5,4 mL, 5,4 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (380 mg, 0,59 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được

thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (750 mg, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 2H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,17 (dd, *J* = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 16,0, 7,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 19,1 Hz, 6H), 1,14 (s, 2H), 0,58 (q, *J* = 5,7, 4,6 Hz, 2H).

Ví dụ 564: Axit (**R*)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

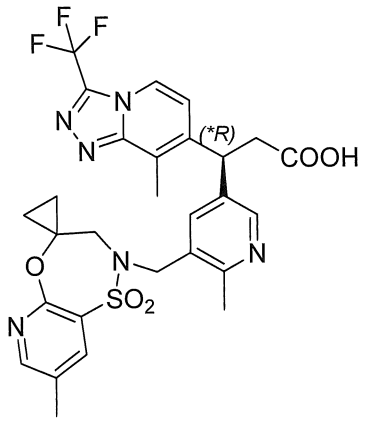


Bước A: Axit (**R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch gồm etyl (**S*)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 172, 205 mg, 0,49 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 162 mg, 0,60 mmol), và triphenylphosphin (203 mg, 0,77 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (179 mg, 0,78 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng

nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (320 mg, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 16,1, 8,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: Axit (*R)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Dung dịch natri hyđroxit (1 M, 4,4 mL, 4,4 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (*R)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (320 mg, 0,47 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (300 mg, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; m/z tìm được, 647,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (dt, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,02 (dt, J = 16,6, 7,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 16,0, 7,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,45 - 2,37 (m, 3H), 1,65 - 1,46 (m, 4H).

Ví dụ 565: Axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

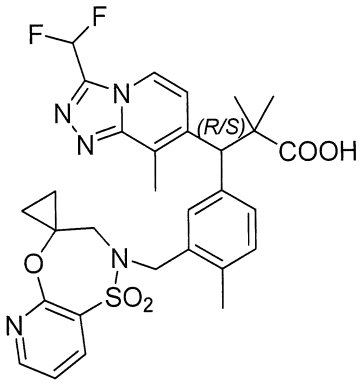


Bước A: Etyl (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat. Dung dịch gồm etyl (*R)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 172, 200 mg, 0,47 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 140 mg, 0,58 mmol), và triphenylphosphin (198 mg, 0,75 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (174 mg, 0,76 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (300 mg, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,07 (dq, *J* = 11,4, 7,2 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 16,1, 7,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 16,1, 8,3 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,26 - 1,18 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,67 - 0,58 (m, 2H).

Bước B: Axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. Dung dịch natri hyđroxit (1 M, 4,3 mL, 4,3 mmol) được thêm vào dung dịch gồm etyl (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (300 mg, 0,47 mmol) trong

THF (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua một đêm. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (280 mg, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; m/z tìm được, 617,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 3H), 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,46 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 16,0, 7,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 16,0, 7,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (d, J = 19,7 Hz, 6H), 1,15 (s, 2H), 0,58 (s, 2H).

Ví dụ 566: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.

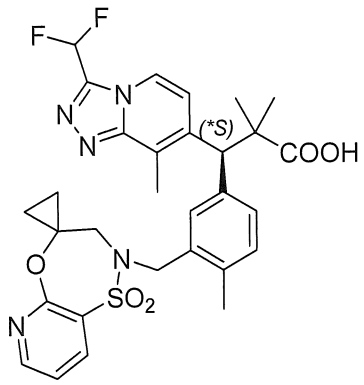


Bước A: (*R/S*)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 300 mg, 0,72 mmol), 2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 5, 231 mg, 1,02 mmol), và triphenylphosphin (280 mg, 1,07 mmol) trong THF (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Điisopropyl azođicarboxylat (0,23, 1,18 mmol) được thêm vào và dung dịch

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (400 mg, sản lượng 89 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z tìm được, 626,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,33 (d, J = 34,9 Hz, 6H), 1,28 - 1,11 (m, 2H), 0,57 - 0,47 (m, 2H).

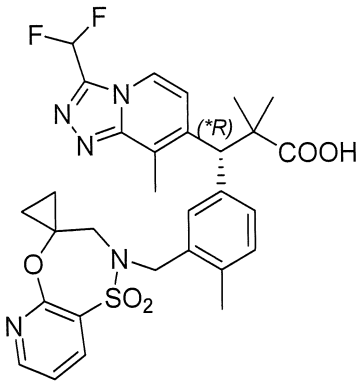
Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic. Lithi iođua (342 mg, 2,56 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (*R/S*)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (400 mg, 0,64 mmol) trong pyriđin (14 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150 °C trong 6 giờ. Được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (342 mg, sản lượng 83 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z tìm được, 612,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 7,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,29 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,05 (s, 2H), 0,45 (s, 2H).

Ví dụ 567: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



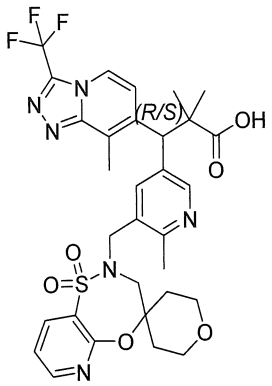
Hỗn hợp gồm đồng phân axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 566, 317 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Pha động: 65 % CO_2, 35 % iPrOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (129 mg, 33 %) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z tìm được, 612,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,12 (dt, *J* = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 1,05 (dt, *J* = 12,2, 5,4 Hz, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 1H), 0,55 – 0,48(m, 2H).

Ví dụ 568: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (128 mg, 33 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 567 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z tìm được, 612,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 7,07 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 2H), 3,47 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,33 – 1,29 (m, 6H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,04 (dt, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 1H), 0,48 – 0,38 (m, 2H).

Ví dụ 569: Axit (*R/S)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

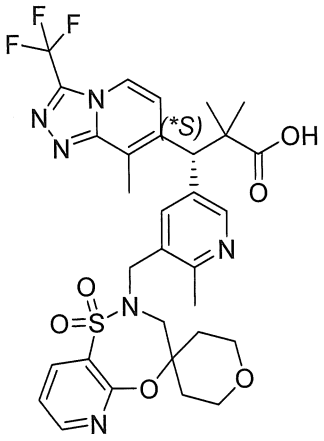


Bước A: (*R/S*)-metyl 3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Metyl (*S)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 169, 200 mg, 0,46 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 36, 153 mg, 0,57 mmol), và triphenylphosphin (192 mg, 0,73 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (169 mg, 0,73 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (250 mg, sản lượng 79 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho for $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8,55 – 8,51 (m, 1H), 8,36 (dd, *J* = 12,6, 2,2 Hz, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,84 - 1,51 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 18,7 Hz, 6H).

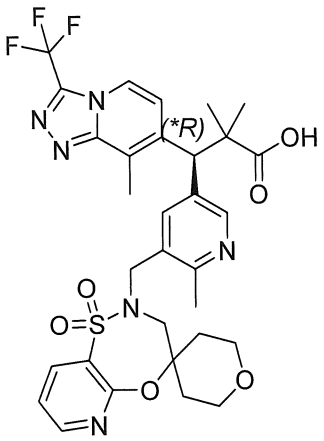
Bước B: Axit (**R/S*)-3-(5-((1',1'-Đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (59 mg, 2,4 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (*R/S*)-metyl 3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (250 mg, 0,36 mmol) trong MeOH (13 mL) và nước (12 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (190 mg, sản lượng 78 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,39 (m, 2H), 8,12 - 7,97 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,90 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,58 – 1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ví dụ 570: Axit (**S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



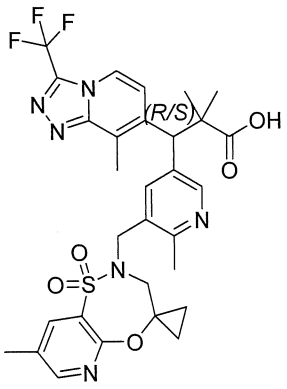
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic (184 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC 5 µm 250*21,2 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH(0,3 % $iPrNH_2$)) để tạo ra hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (77 mg, 29 %) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,23 – 3,17 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,29 – 1,25 (m, 5H).

Ví dụ 571 axit (**R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (90 mg, 34 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 570 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,57 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 3H), 1,66 – 1,50 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,27 – 1,20 (m, 4H).

Ví dụ 572: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

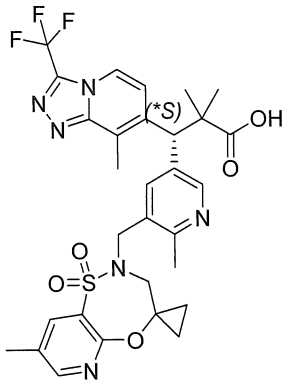


Bước A: (*R/S*)-metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat. Metyl (*S)-3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 169, 200 mg, 0,46 mmol), 8',-2',3-hexahyđrospiro[pyran-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 136 mg, 0,57 mmol), và triphenylphosphin (192 mg, 0,73 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (169 mg, 0,73 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (200 mg, sản lượng 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; m/z tìm được, 659,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,22 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,57 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,42 (d, *J* = 17,0 Hz, 3H), 2,34 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,30 (d, *J* = 19,0 Hz, 5H), 1,26 - 1,10 (m, 2H), 0,63 - 0,56 (m, 2H).

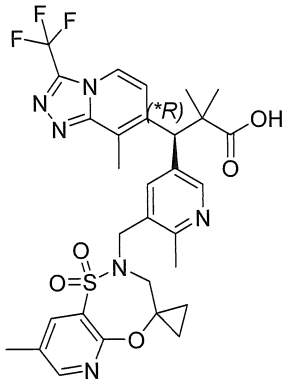
Bước B: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (49 mg, 2,0 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (*R/S*)-metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (200 mg, 0,30 mmol) trong MeOH (20 mL) và nước (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (150 mg, sản lượng 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,44 – 1,38 (m, 6H), 1,26 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,20 (s, 2H), 0,68 - 0,60 (m, 2H).

Ví dụ 573: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



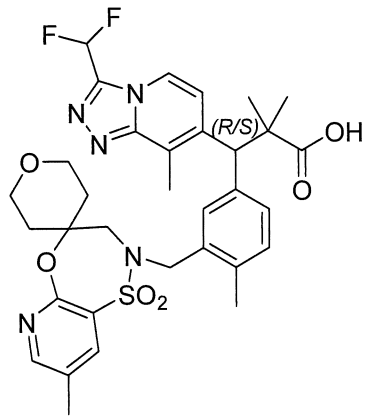
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic (Ví dụ 572, 144 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC 5 µm 250*21,2 mm, pha động: 60 % CO_2, 40 % MeOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (41 mg, 21 %) được đặt ký hiệu (*S): MS: khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 – 8,45 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 1,23 – 1,16 (m, 2H), 0,61 (q, *J* = 3,2, 2,7 Hz, 2H).

Ví dụ 574: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (40 mg, 20 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 573 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,35 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,27 – 1,16 (m, 2H), 0,66 – 0,60 (m, 2H).

Ví dụ 575: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



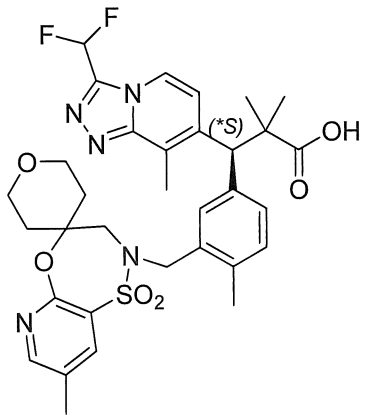
Bước A: (*R/S*)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 500 mg, 1,20 mmol), 8'-metyl-2,2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 430 mg, 1,51 mmol), và triphenylphosphin (466 mg, 1,78 mmol) trong THF (33 mL) và DMF (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (454 mg, 2,0 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (800 mg, sản lượng 98 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}F_2N_5O_6S$, 683,3; m/z tìm được, 684,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,28 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,03 (td, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Bước B: Axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Lithi hyđroxit (170 mg, 4,06 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*R/S*)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (800 mg, 1,02 mmol) trong MeOH (7 mL) và nước (4 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (750 mg, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z tìm được, 670,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,46 (s, 2H),

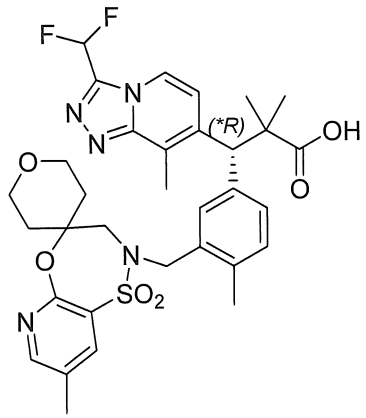
2,73 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ví dụ 576: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



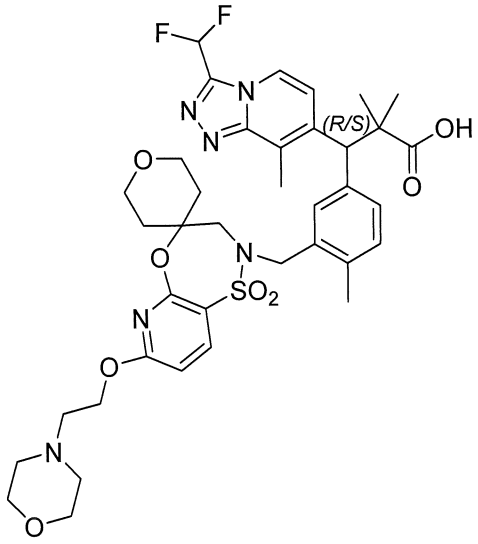
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R*/*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 575, 675 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC, 5 µm, 150 x 30 mm, pha động: 35 % etanol, 65 % CO_2) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (275 mg, 40 %) được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z tìm được, 670,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 – 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,07 (m, 4H), 4,87 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,64 (m, 1H), 3,64 – 3,58 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 577: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (260 mg, 38 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 576 đã được đặt ký hiệu (*R*): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z tìm được, 670,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 21,4, 11,7 Hz, 2H), 3,76 – 3,59 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ví dụ 578: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



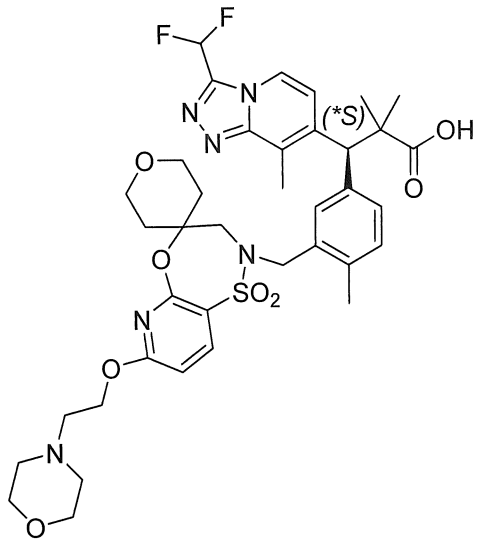
Bước A: Metyl (S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-

4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 600 mg, 1,44 mmol), 7'-(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 146, 810 mg, 2,02 mmol), và triphenylphosphin (641 mg, 2,40 mmol) trong THF (16 mL) và DMF (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (553 mg, 2,40 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,1 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; m/z tìm được, 799,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 4,40 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 3,62 (td, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 5H), 2,60 - 2,54 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Bước B: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Lithi hyđroxit (289 mg, 6,88 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*R/S*)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (1100 mg, 1,38 mmol) trong MeOH (9 mL) và nước (6 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (600 mg, sản lượng 56 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z tìm được, 785,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,64 (d, J

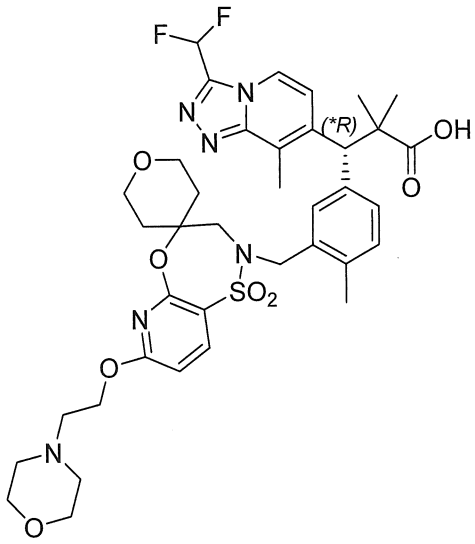
= 8,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,46 (s, 10H), 3,40 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ví dụ 579: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



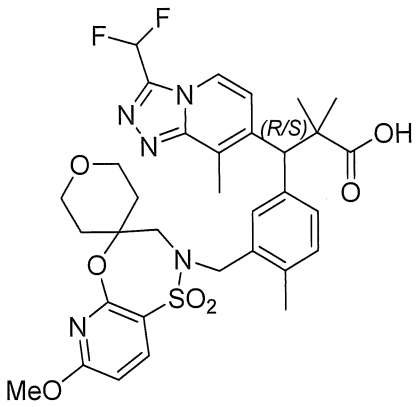
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 578, 675 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IG (2 x 25 cm). Pha động: 30 % etanol, 70 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (277 mg, 26 %) được đặt ký hiệu (**S*): MS: khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z tìm được, 785,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 3H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 4H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,68 (t, *J* = 4,7 Hz, 5H), 3,61 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,82 – 2,75 (m, 5H), 2,59 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ví dụ 580: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (260 mg, 24 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 579 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z tìm được, 785,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,45 (td, J = 5,7, 3,3 Hz, 4H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,71 – 3,66 (m, 5H), 3,62 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,82 – 2,75 (m, 5H), 2,58 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ví dụ 581: Axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

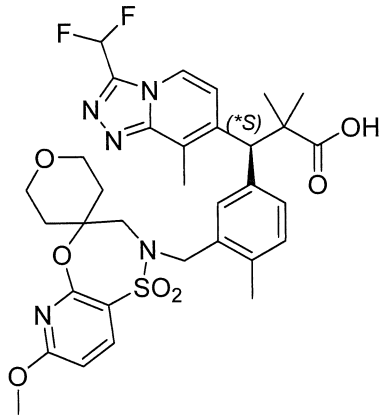


Bước A: Metyl (S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 49, 600 mg, 1,44 mmol), 7'-(2-morpholinoetoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 146, 810 mg, 2,02 mmol), và triphenylphosphin (641 mg, 2,40 mmol) trong THF (16 mL) và DMF (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (553 mg, 2,40 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1,1 g, sản lượng 96 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; m/z tìm được, 799,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 4,40 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 3,62 (td, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 5H), 2,60 - 2,54 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Bước B: Axit (*R/S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Lithi hyđroxit (289 mg, 6,88 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*R/S)-metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-

4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (1100 mg, 1,38 mmol) trong MeOH (9 mL) và nước (6 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (420 mg, sản lượng 44 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685,2,3; m/z tìm được, 686,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,04 - 3,92 (m, 5H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

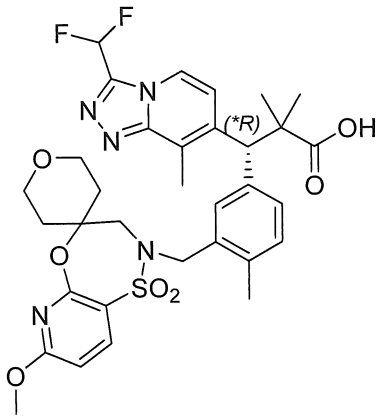
Ví dụ 582: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;



Hỗn hợp gồm: Các đồng phân axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (420 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: IG (2 x 25 cm). Pha động: 30 % etanol, 70 % CO_2) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (199 mg, 21 %) được đặt ký

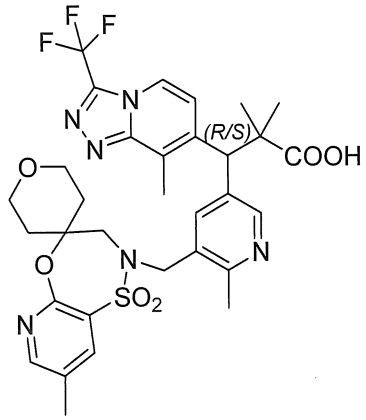
hiệu (*S): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685,2,3; m/z tìm được, 686,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,11 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,64 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H).

Ví dụ 583: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;



Đồng phân rửa giải thứ hai (203 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 582 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685,2,3; m/z tìm được, 686,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 584: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

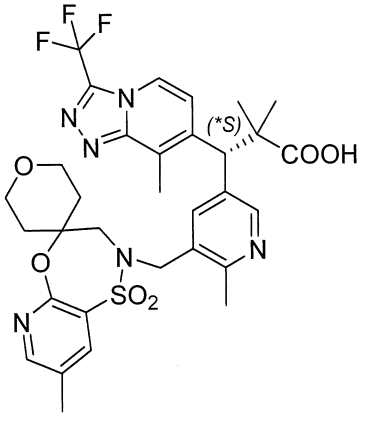


Bước A: Metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 169, 300 mg, 0,69 mmol), 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 241 mg, 0,85 mmol), và triphenylphosphin (287 mg, 1,1 mmol) trong THF (8 mL) và DMF (1,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (253 mg, 1,1 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc trong dòng nitơ và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (480 mg, sản lượng 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; m/z tìm được, 703,3 $[M+H]^+$. 1 H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,48 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,61 (s, 5H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,38 (d, J = 19,2 Hz, 6H), 1,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,68 - 1,48 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Bước B: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (110 mg, 4,60 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl 2,2-đimetyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo--2,3,5,6tetrahyđrospiro-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (480 mg, 0,68 mmol) trong MeOH (23 mL) và nước

(22 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (456 mg, sản lượng 97 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 11,1 Hz, 5H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,34 (S, 3H), 1,33 (s, 3H).

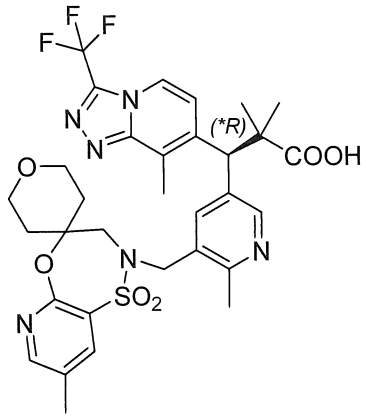
Ví dụ 585: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic (Ví dụ 584, 456 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, pha động: 35 % metanol, 65 % CO_2, 0,2 %NPA) để tạo hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (210 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS: khối lượng được tính

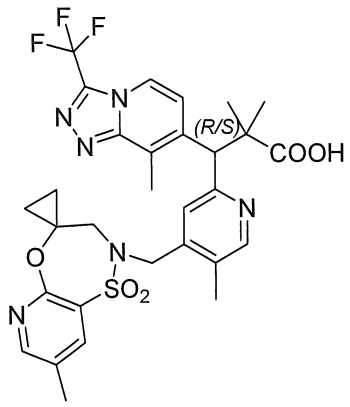
cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,06 (td, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 5H), 3,69 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ví dụ 586: Axit(**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (215 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 585 đã được đặt ký hiệu (**R*). MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 5H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ví dụ 587: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

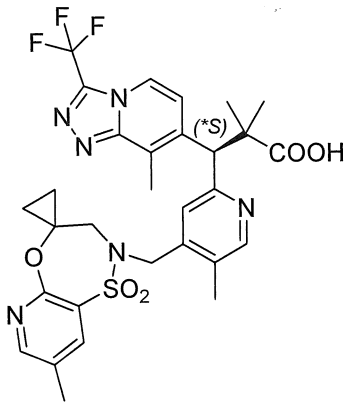


Bước A: Metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*RS*)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 170-raxemic, 400 mg, 0,92 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 330 mg, 1,38 mmol) và triphenylphosphin (361 mg, 1,38 mmol) trong THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (317 mg, 1,38 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (530 mg, sản lượng 88 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; m/z tìm được, 659,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 - 1,10 (m, 5H), 0,62 - 0,48 (m, 2H).

Bước B: Axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. TFA (0,2 mL) được thêm vào dung dịch gồm (*R/S*)-metyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (530 mg, 0,81 mmol) trong CH_3CN (23 mL) và nước (23 mL). Phản ứng được khuấy ở 50 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng

4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (489 mg, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,43 - 4,19 (m, 2H), 3,75 - 3,48 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,68 - 0,55 (m, 2H).

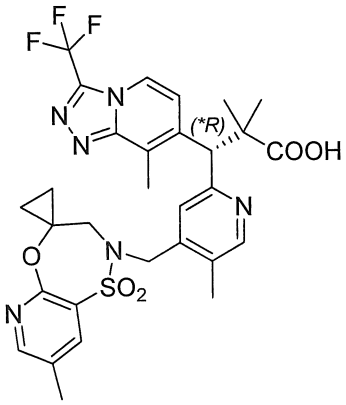
Ví dụ 588: Axit (*R*/S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic (Ví dụ 587, 489 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK IG 250*20 mm, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) để tạo hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (242 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z tìm được, 645,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H),

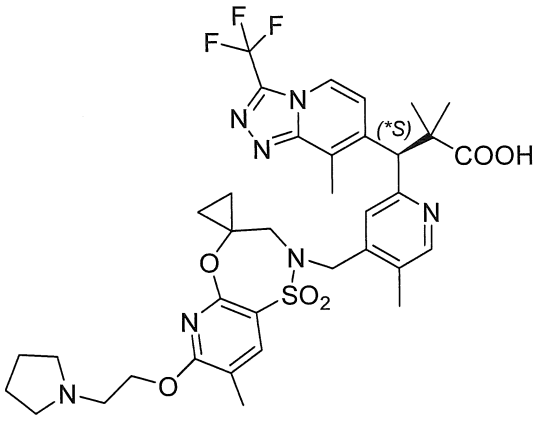
3,60 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 – 1,14 (m, 2H), 0,59 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 2H).

Ví dụ 589: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (241 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 588 đã được đặt ký hiệu (*R): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z tìm được, 675,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,35 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (d, J = 17,6 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,66 (d, J = 4,2 Hz, 2H).

Ví dụ 590: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

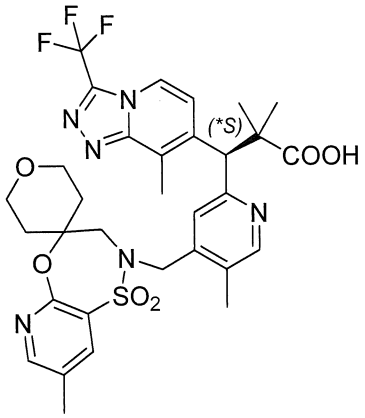


Bước A: Axit metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*S)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 137, 182 mg, 0,51 mmol) và triphenylphosphin (142 mg, 0,54 mmol) trong THF (10 mL) và DMF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (140 mg, 0,61 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (218 mg, sản lượng 77 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; m/z tìm được, 772,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 5H), 2,69 – 2,65 (m, 4H), 2,63 – 2,60 (m, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 6H), 1,82 (p, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 – 1,20 (m, 2H), 0,67 – 0,54 (m, 2H).

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. TFA (0,4 mL) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (218 mg, 0,81 mmol) trong CH_3CN (8 mL) và nước (8 mL). Phản ứng được khuấy ở 50 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (180 mg, sản lượng 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3; m/z tìm được, 758,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 3H), 4,31 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,64 – 3,53 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (d, J = 28,3 Hz, 8H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 1H), 0,63 – 0,51 (m, 2H).

Ví dụ 591: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

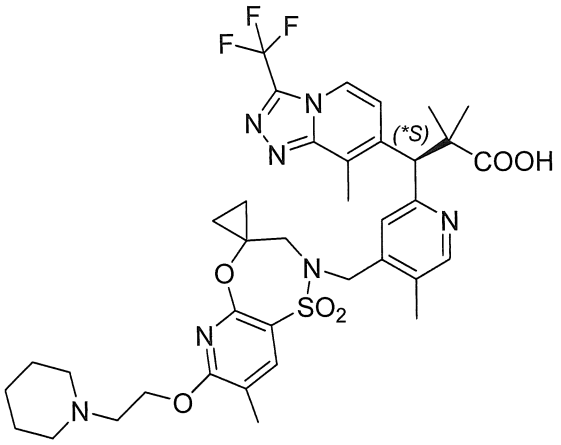


Bước A: Metyl (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (**S*)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 170, 250 mg, 0,57 mmol), 8'-metyl-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[propan-4,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 37, 201 mg, 0,71 mmol) và triphenylphosphin (239 mg, 0,91 mmol) trong THF (12 mL) và DMF (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (211 mg, 0,92 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (380 mg, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; m/z tìm được, 703,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. TFA (0,8 mL) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (380 mg, 0,54 mmol) trong CH_3CN (15 mL) và nước (15 mL). Phản ứng được khuấy ở 50 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (280 mg, sản lượng 75 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z tìm được, 689,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 4H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,64 – 1,58 (m, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ví dụ 592: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

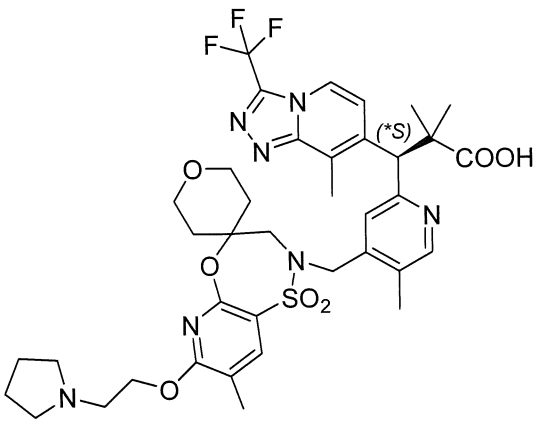


Bước A: Axit metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*S)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 136, 189 mg, 0,51 mmol) và triphenylphosphin (142 mg, 0,54 mmol) trong THF (7 mL) và DMF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (140 mg, 0,61 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (218 mg, sản lượng 76 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_3N_7O_6S$, 7853; m/z tìm được, 786,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,61 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 1,49 – 1,38 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (p, J = 6,1 Hz, 2H), 0,67 – 0,55 (m, 2H).

Bước B: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. TFA (0,4 mL) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-

metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (218 mg, 0,28 mmol) trong CH_3CN (8 mL) và nước (8 mL). Phản ứng được khuấy ở 50 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (155 mg, sản lượng 72 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; m/z tìm được, 772,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 4H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,60 (tq, J = 13,7, 5,0, 4,1 Hz, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ví dụ 593: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



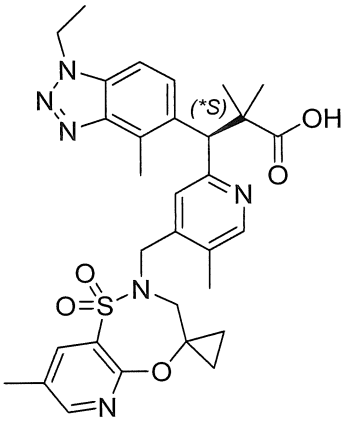
Bước A: Metyl (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-

yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*S*)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[propan-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 144, 204 mg, 0,51 mmol) và triphenylphosphin (142 mg, 0,54 mmol) trong THF (7 mL) và DMF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (140 mg, 0,61 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (280 mg, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; m/z tìm được, 816,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,64 (s, 5H), 3,49 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 5H), 2,71 – 2,64 (m, 4H), 2,24 – 2,18 (m, 6H), 1,88 – 1,78 (m, 4H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Bước B: Axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (65 mg, 2,7 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl -2,2-đimetyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6tetrahyđrospiro-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (220 mg, 0,27 mmol) trong THF (11 mL) và nước (5 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 4. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (206 mg, sản lượng 95 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; m/z tìm được, 802,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,36

(s, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,89 (m, 4H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 5H), 2,97 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 7H), 1,82 – 1,66 (m, 3H), 1,66 – 1,50 (m, 2H), 1,40 (d, J = 37,2 Hz, 6H).

Ví dụ 594: Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

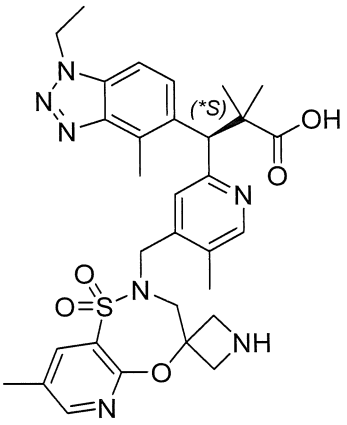


Bước A: Metyl (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 171, 150 mg, 0,38 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 6, 127 mg, 0,53 mmol), và triphenylphosphin (146 mg, 0,56 mmol) trong THF (19 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (144 mg, 0,63 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (220 mg, sản lượng 94 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{38}N_6O_5S$, 618,3; m/z tìm được, 619,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Lithi hyđroxit (85 mg, 3,6 mmol) được thêm vào

dung dịch gồm metyl (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (220 mg, 0,36 mmol) trong THF (16 mL) và nước (6 mL), Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm vào cho đến khi độ pH bằng 6. DCM được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết với DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (180 mg, sản lượng 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,3; m/z tìm được, 605,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,53 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,16 (s, 2H), 0,59 – 0,45 (m, 2H).

Ví dụ 595: Axit (*S)-3-(1-Etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Tetrabutylammoni florua (1 M trong THF, 5,1 ml, 5,1 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl 3-(4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-

ı][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 171, bước B,1,3 g, nol) trong THF (28 ml) và 3 giọt DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi thành dầu trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (400 mg, sản lượng 41 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,2; m/z tìm được, 383,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ d 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

Bước B: Benzyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. (Bromometyl)benzen (0,15 mL, 1,26 mmol) được thêm vào dung dịch gồm axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic (400 mg, 1,05 mmol), kali cacbonat (361 mg, 2,62 mmol) trong ACN (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Được dập tắt bằng nước (10 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Hỗn hợp sản phẩm tách chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để thu được hợp chất, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{32}N_4O_3$, 472,2; m/z tìm được, 473,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,19 – 7,12 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,07 – 4,97 (m, 2H), 4,56 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 3,12 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Bước C: Hỗn hợp gồm (*R/S*)-benzyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (470 mg) được tinh chế và tách bằng SFC bất đối xứng (pha tĩnh: AD-H 2*25 cm, pha động: 75 % CO_2, 25 % EtOH) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (226 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{32}N_4O_3$, 472,2; m/z tìm được, 473,3 $[M+H]^+$. Đồng phân rửa giải thứ hai được đặt ký hiệu là (*R), tuy nhiên chất trung gian này không được sử dụng nữa.

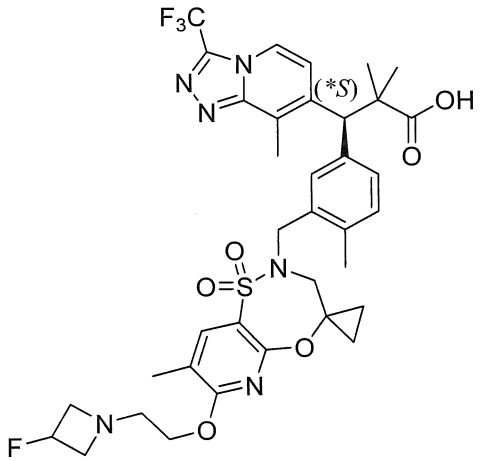
Bước D: *tert*-Butyl (*S)-2'-((2-(3-(benzyloxy)-1-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-5-metylpyriđin-4-yl)metyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. Dung dịch gồm (*S)-benzyl 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (200 mg, 0,42 mmol), *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 153, 211 mg, 0,59 mmol), và triphenylphosphin (164 mg, 0,62 mmol) trong THF (21 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. DBAD (161 mg, 0,70 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 0-100 % etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (250 mg, sản lượng 73 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{51}N_7O_7S$, 809,4; m/z tìm được, 810,3 $[M+H]^+$.

Bước E: Axit (*S)-3-(4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Dung dịch gồm *tert*-butyl (*S)-2'-((2-(3-(benzyloxy)-1-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-5-metylpyriđin-4-yl)metyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (250 mg, 0,31 mmol) trong metanol (31 mL) chịu các điều kiện khử hyđro hóa trong thiết bị hyđro hóa dòng liên tục, như hệ thống H-cube®, ở 50 °C (20 % $Pd(OH)_2$/vỏ ống carbon, tốc độ chảy = 1 mL/phút). Vật liệu được luân chuyển qua hệ thống trong khoảng 40 phút, tại thời điểm đó tất cả vật liệu ban đầu đã được sử dụng hết. Dung môi được loại bỏ và phần cặn (200 mg, 90 %) được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{45}N_7O_7S$, 719,3; m/z tìm được, 720,3 $[M+H]^+$.

Bước F: Axit (*S)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. TFA (7 mL) được thêm vào dung dịch gồm axit (*S)-3-(4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic (200 mg, 0,28 mmol) trong DCM (14 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Rồi sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (dung môi

rửa giải: 0-10 % MeOH/DCM) để tạo thành hợp chất tiêu đề (120 mg, sản lượng 70 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{37}N_7O_5S$, 619,3; m/z tìm được, 620,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 4,42 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 25,9, 13,8 Hz, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 14,8 Hz, 3H), 1,40 – 1,31 (m, 6H).

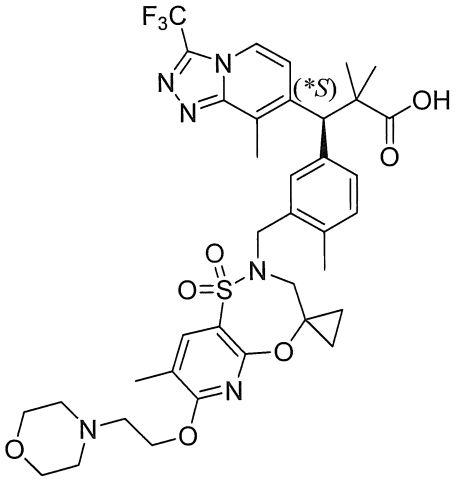
Ví dụ 596: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-floazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (36 mg, 63 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 370 trong đó, 7'-(2-(3-floazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 177) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{40}F_4N_6O_6S$, 760,3; m/z tìm được, 761,1 $[M+H]^+$.^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,23 - 5,19 (m, 0,5H), 5,11 - 5,07 (m, 0,5H), 4,77 (s, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 14,5 Hz,

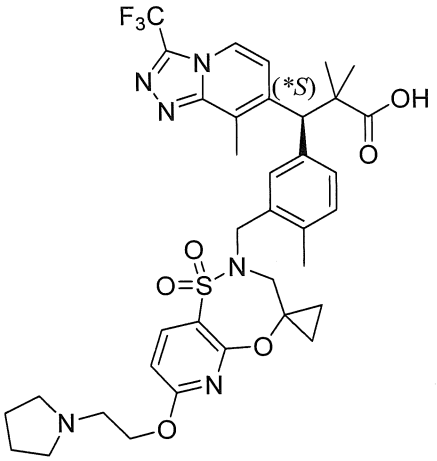
2H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,13 (m, 4H), 2,82 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,59 - 0,44 (m, 2H).

Ví dụ 597: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



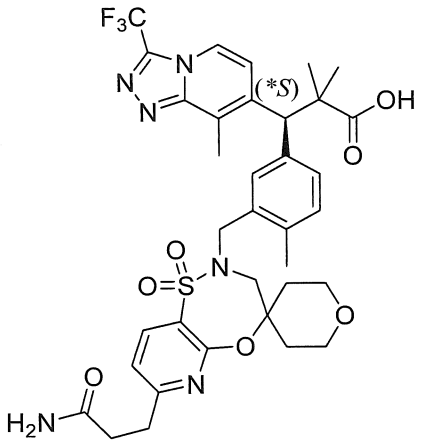
Hợp chất tiêu đề (250 mg, 55 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 370 trong đó, 8'-metyl-7'-(2-morpholinoetoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 178) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z tìm được, 773,3 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,25 - 4,08 (m, 2H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 3,51 - 3,25 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,01 - 0,88 (m, 2H), 0,59 - 0,43 (m, 2H).

Ví dụ 598: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (45 mg, 51 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 370 trong đó, 7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 179) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_6S$, 742,3; m/z tìm được, 743,3 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 3,65 - 3,07 (m, 5H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,71 - 1,65 (m, 4H), 1,33 - 1,14 (m, 7H), 0,97 - 0,93 (s, 2H), 0,61 - 0,50 (m, 2H).

Ví dụ 599: Axit (*S)-3-(3-((7'-(3- 3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (860 mg, 1,68 mmol, Chất trung gian 71), *tert*-butyl 3-(1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5[oxatiazepin]-7'-yl)propanoat (953 mg, 2,36 mmol, Chất trung gian 180), PPh_3 (652 mg, 2,49 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (13,5 mL)/DMF (13,5 mL) tỷ lệ 1:1 ở nhiệt độ phòng được thêm DIAD (0,56 mL, 2,84 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút, ở nhiệt độ phòng, sau đó được đổ vào bicacbonat bão hòa và sau đó được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 đến 70:30, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (1225 g, sản lượng 82 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{46}H_{52}F_3N_5O_8S$, 891,3; m/z tìm được, 892,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 6H), 5,09 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,35 (d, J = 1,8 Hz, 4H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,49 - 1,29 (m, 19H).

Bước B: Axit (*S)-3-(2'-(5-(3-benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic. Benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-

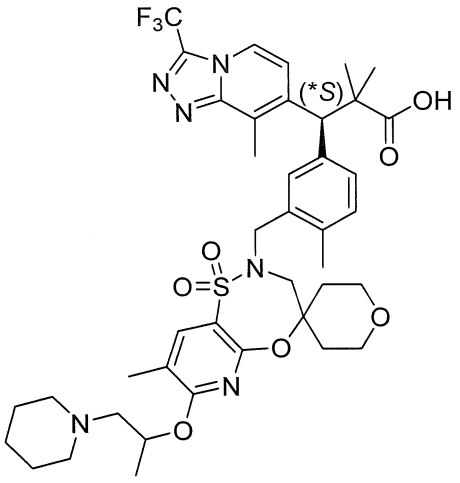
pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (500 mg, 0,56 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm DCM (2,5 mL) và TFA (2,5 mL) với tỷ lệ 1:1 và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn tạo thành được hòa tan trong hỗn hợp MeCN/DCM 1: 1, hỗn hợp này được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (561 mg, 105 %). Vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tiếp tục tinh chế thêm. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 6,91 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 5,00 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,72 - 3,50 (m, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 3H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,42 – 1,20 (m, 9H).

Bước C: Benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. TEA (0,14 mL, 1,0 mmol) được thêm vào dung dịch gồm axit (*S)-3-(2'-(5-(3-benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic (167 mg, 0,20 mmol), ammoni clorua (107 mg, 2,0 mmol), và HATU (228 mg, 0,60 mmol) trong DCM (5,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được đổ vào natri clorua chứa nước, bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: MeOH/DCM, 0:1 đến 15:85, gradien) tạo được hợp chất tiêu đề (46 mg, 28 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{42}H_{45}F_3N_6O_7S$, 834,3; m/z tìm được, 835,2 $[M+H]^+$.

Bước D: Axit (*S)-3-(3-((7'-(3- 3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (39 mg, 95 %) được điều chế bằng điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-

yl)propanoat được sử dụng thay cho (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etyoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,3; m/z tìm được, 745,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,37 (m, 3H), 3,35 - 3,26 (m, 3H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 - 1,34 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 600: Axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

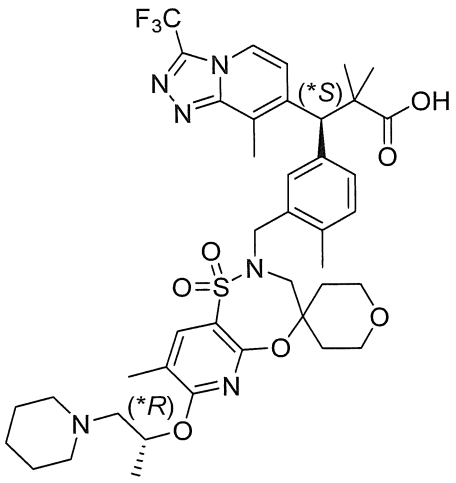


Bước A: (*S) tert-butyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (214 mg, 68 %) được điều chế bằng điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126) trong đó, 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 181) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất

trung gian 72) và *tert*-butyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 71) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{45}H_{59}F_3N_6O_7S$, 884,4; m/z tìm được, 885,3 $[M+H]^+$.

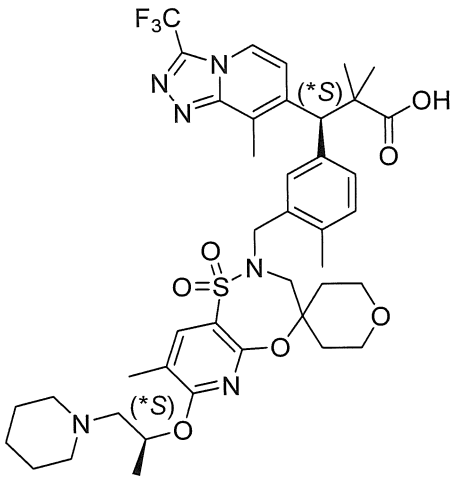
Bước B: Axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (115 mg, 57 %) được điều chế bằng điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370) trong đó tert-butyl 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoat trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z tìm được, 829,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,51 - 3,25 (m, 3H), 2,66 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,60 (ddd, J = 13,0, 6,3, 2,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 5H), 2,19 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57 - 1,21 (m, 20H).

Ví dụ 601: Axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



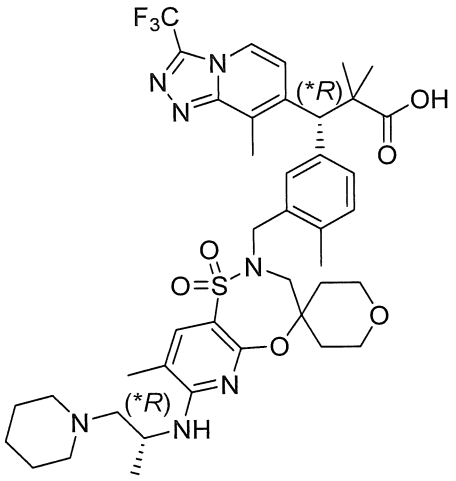
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 600) được tách bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiracel OJ-H 5 µm 250*30 mm, pha động: 90 % CO_2, 10 % EtOH(khối lượng/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (45 mg) đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z tìm được, 829,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,52 - 3,08 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56 - 1,40 (m, 6H), 1,39 - 1,13 (m, 14H).

Ví dụ 602: Axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



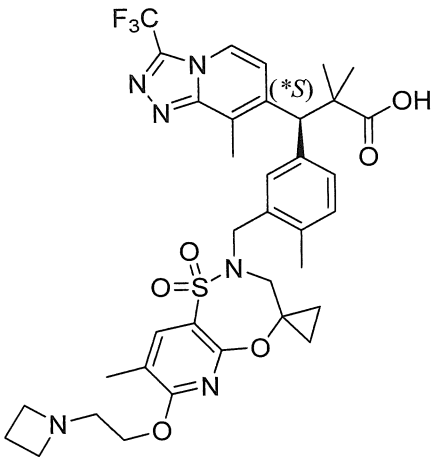
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 600) được tách bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiracel OJ-H 5 µm 250*30 mm, pha động: 90 % CO_2, 10 % EtOH(khối lượng/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai (43 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z tìm được, 829,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,07 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,44 - 2,38 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,54 - 1,40 (m, 6H), 1,39 - 1,15 (m, 14H).

Ví dụ 603: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



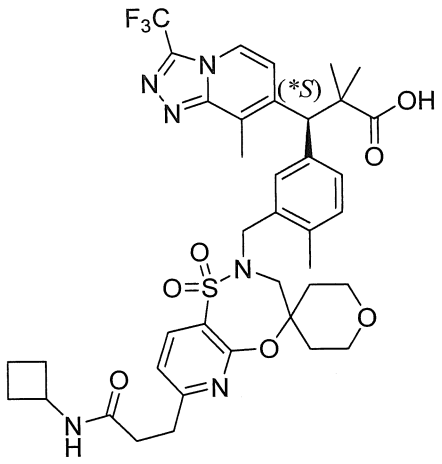
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (Ví dụ 376) được tách bằng SFC bất đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak IG 5 µm 250*30 mm, pha động: 55 % CO_2, 45 % MeOH(khối lượng/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ hai, được đặt ký hiệu là (*S), không được phân lập. Đồng phân rửa giải thứ nhất (40 mg) đã được đặt ký hiệu (*R): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,50 - 3,08 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,51 - 1,42 (m, 6H), 1,41 - 1,11 (m, 14H).

Ví dụ 604: Axit (*S)-3-(3-((7'-(2-(azetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (44 mg, 59 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong ví dụ 370) trong đó, 7'-(2-(2-azetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 182) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{41}F_3N_6O_6S$, 742,3; m/z tìm được, 743,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 4H), 3,50 - 3,14 (m, 6H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,97 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,33 - 1,11 (m, 6H), 0,93 (s, 2H), 0,59 - 0,42 (m, 2H).

Ví dụ 605: Axit (*S)-3-(3-((7'-(3- 3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

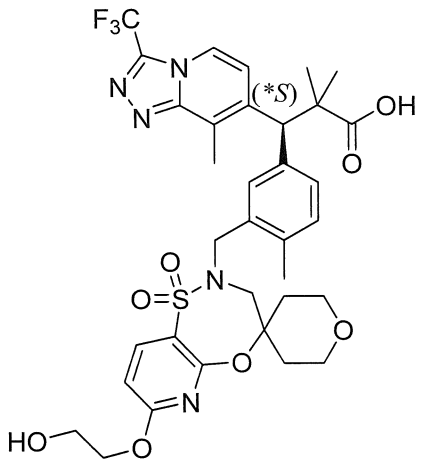


Bước A: Benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-(xyclobutylamino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm axit (*S)-3-(2'-(5-(3-benzyloxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-1',1'-đioxiđo-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-yl)propanoic (400 mg, 0,45 mmol, Ví dụ 599, bước B), và HATU (364 mg, 0,98 mmol) trong DMF (8,0 mL) được thêm xyclobutyl amin (102 mg, 1,4 mmol) sau đó là TEA (0,21 mL, 1,5 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 đến 1:0, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (204 mg, sản lượng 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{46}H_{51}F_3N_6O_7S$, 888,3; m/z tìm được, 889,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-((7'-(3- 3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (90 mg, 49 %) được điều chế bằng điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126, trong đó benzyl (*S)-3-(3-((7'-(3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etyoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl]propanoat trong bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{51}F_3N_6O_7S$, 798,3; m/z tìm được, 799,2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,45 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,74 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,24 (m, 4H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 5H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,46 - 1,28 (m, 7H), 1,25 (s, 3H).

Ví dụ 606: Axit (*S)-3-(3-((7'-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl) -2,2-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



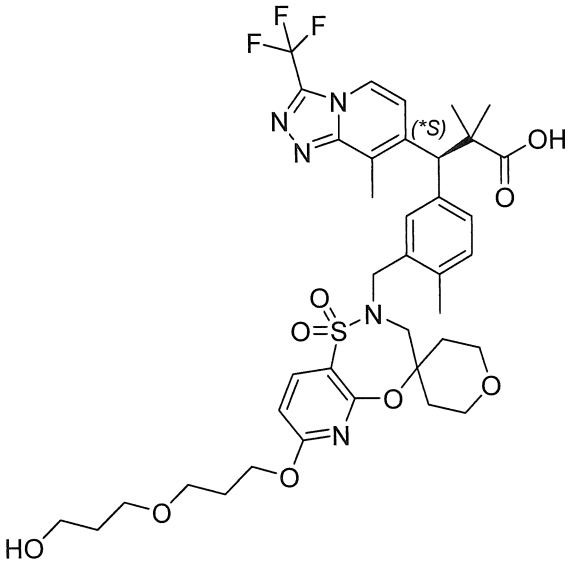
Bước A: Metyl (*S)-3-(3-((7'-(3-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. DIAD (0,08 mL, 0,41 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl (*S)-3-(3-hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (100 mg, 0,23 mmol, Chất trung gian 145), 7'-(2-hyđroxyetoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (106 mg, 0,31 mmol Chất trung gian 183) và PPh_3 (89 mg, 0,34 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3,0 mL) và DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 45 phút, phản ứng

được đổ vào bicacbonat bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan, 0:1 đến 1:0, građien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (114 mg, sản lượng 66 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{40}F_3N_5O_8S$, 747,2; m/z tìm được, 748,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,89 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,50 - 4,26 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,53 - 3,34 (m, 4H), 3,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,59 - 1,37 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Bước B: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. metyl (**S*)-3-(3-((7'-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (106 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,2 mL), THF (1,2 mL) và 2 M LiOH chứa nước (0,5 mL) và gia nhiệt đến 60 °C trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát, độ pH được điều chỉnh đến ~5,0 bằng 1N HCl và được tách chiết bằng etyl axetat (4X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (dung môi rửa giải: MeCN/H_2O w/20 mM NH_4OH, 0:1 đến 70:30, građien) tạo được hợp chất tiêu đề (30 mg, 29 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{38}F_3N_5O_8S$, 733,2; m/z tìm được, 734,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 3H), 3,65 (q, J = 7,4, 5,7 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 13,8 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,41 (s, 2H), 1,24 (s, 5H), 1,18 (s, 4H).

Ví dụ 607: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

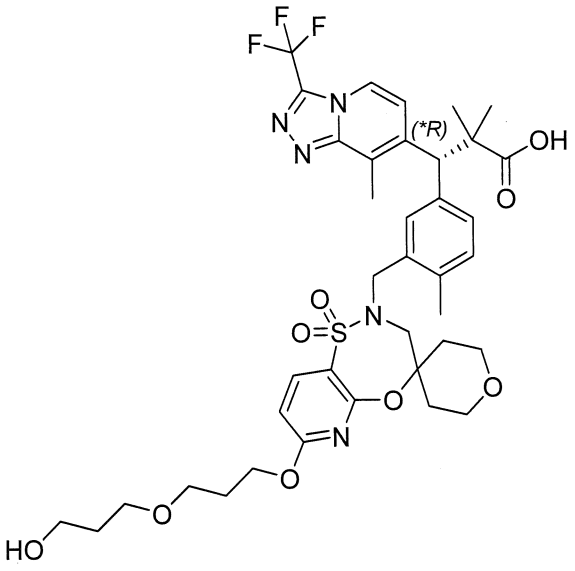


Bước A: (**S*)-metyl 3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm (**S*)-metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 160, 250 mg) và CH_3CN (5 mL) được thêm từng giọt vào 0 °C (đá/nước) hỗn hợp gồm 7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 187, 200 mg, 0,55 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol), và CH_3CN (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90 °C trong 2 giờ, sau đó được đổ vào nước (20 mL) và được tách chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Các phần dung môi hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc đến khi khô trong môi trường áp suất giảm để thu được sản phẩm, được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat/etyl axetat = 50:1 đến 5:1) để thu được hợp chất tiêu đề (200 mg, 47,6 %) dưới dạng chất rắn màu xám. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; m/z tìm được, 820,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-

yl)propanoic. $LiOH•H_2O$ (100 mg, 2,38 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm (*S)-metyl 3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (200 mg, 0,244 mmol), MeOH (2 mL), THF (2 mL), và H_2O (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65 °C trong 12 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và được điều chỉnh độ pH = 3-4 bằng 1 N HCl (2 mL). Hỗn hợp được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng HPLC axit điều chế (cột Xtimate C18, 150 mm x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 50 % đến 64 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (81,1 mg, 67,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805,30; m/z tìm được, 806,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (br. s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 3H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 3,56 - 3,39 (m, 9H), 2,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ 608: Axit (*R)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.

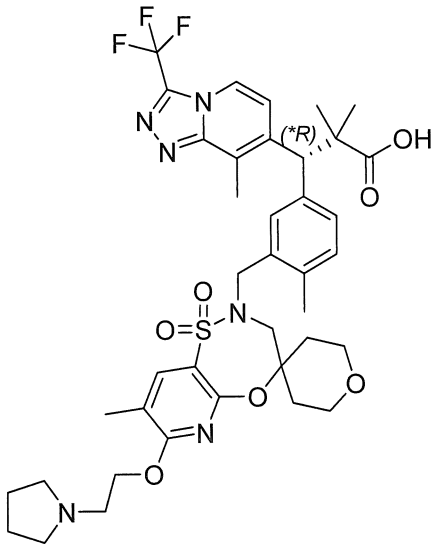


Bước A: (*R*)-metyl 3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. 7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 187, 185 mg, 0,460 mmol), (*R*)-metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 161210 mg, 0,463 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol), và CH_3CN (6 mL) được kết hợp. Hỗn hợp thu được khuấy ở 0 °C trong 5 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng FCC (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat =1:0 đến 3:1) để thu được thành hợp chất tiêu đề (265 mg, 70 %) dưới dạng chất rắn màu vàng, chất rắn này sẽ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; m/z tìm được, 820,3 $[M+H]^+$,

Bước B: Axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. (*R*)-metyl 3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (265 mg, 0,323 mmol) được thêm vào dung dịch gồm $LiOH•H_2O$ (80 mg, 2,0 mmol), THF (3 mL), MeOH (3 mL), và H_2O (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 70 °C trong 10 giờ, sau đó được điều chỉnh độ pH đến 6 - 7 bằng 1 N HCl, được pha loãng với H_2O (2 mL), và được tách chiết bằng etyl axetat (5 ml x 2). Các phần dung môi hữu cơ này được kết hợp, cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, và được tinh chế bằng HPLC axit điều chế (cột Xtimate C18, 150 mm x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 50 % đến 64 % (thể tích/thể tích) CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) 0,225 %) để tạo hợp chất tiêu đề (120,2 mg, 46 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805,30; m/z tìm được, 806,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (br. s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 9H), 2,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00

- 1,89 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ 609: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

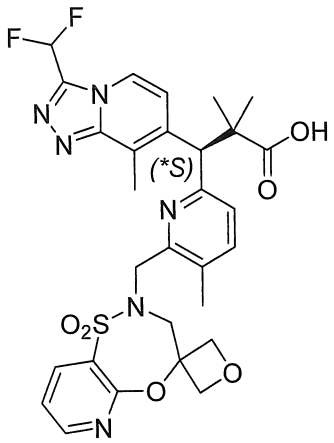


Bước A: *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm *tert*-butyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 135, 200 mg, 0,419 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 134, 233 mg, 0,59 mmol), và triphenylphosphin (165 mg, 0,628 mmol) trong THF (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 phút. DBAD (164 mg, 0,712 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được chuyển qua phễu chiết tách. Chất chứa nước được tách chiết bằng EtOAc. Việc tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bằng $MgSO_4$, được lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-15 % MeOH/DCM) để tạo

thành hợp chất tiêu đề (300 mg, sản lượng 84 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z tìm được, 429,3 $[M+2H]^{2+}$.

Bước B: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic. Hợp chất tiêu đề (200 mg, 34 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 658 trong đó *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat được sử dụng thay cho *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước B. Hỗn hợp được xử lý với axetonitril và nước và được làm đông khô để tạo thành hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA (320 mg, 99 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z tìm được, 401,3 $[M+H]^{2+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,62 – 4,59 (m, 2H), 4,51 – 4,29 (m, 2H), 3,79 – 3,58 (m, 6H), 3,53 – 3,11 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,92 – 1,88 (m, 2H), 1,50 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,43 – 1,24 (m, 8H).

Ví dụ 610: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic.

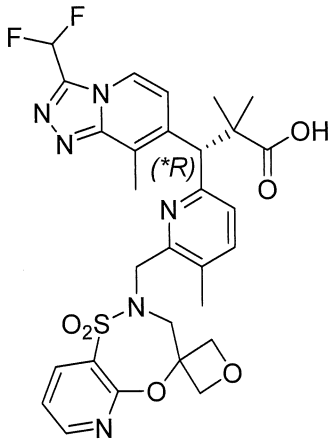


Bước A: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Hợp chất tiêu đề (670 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 642, Bước A trong đó metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 196) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat và trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2 m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62–4,58 (m, 1H), 4,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,48–4,42 (m, 1H), 4,37–4,31 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Hỗn hợp gồm NaOH (585 mg, 14,6 mmol) và metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (940 mg, 1,46 mmol) trong đioxan–nước (1:1, 10 mL) được khuấy ở 60 °C. Sau 5 giờ, hỗn hợp được làm mát về nhiệt độ phòng và sau đó pH được điều

chỉnh đến 2-3 bằng cách thêm dung dịch HCl 3 N. Hỗn hợp được đổ vào nước và sau đó được tách chiết bằng điclometan. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Xtimate C18, 150 x 40 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 30 % đến 80 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,2 % HCOOH). Các phần tinh khiết được làm đông khô để tạo thành hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân đối hình là chất rắn màu trắng (460 mg, 50 %). Hỗn hợp này được tinh chế thêm bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 30 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 20 % metanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (160,1 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, 628,2 m/z tìm được, 629,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,65–8,62 (m, 1H), 8,30–8,24 (m, 2H), 7,68 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 7,56–7,51 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67–4,61 (m, 2H), 4,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,10–3,96 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

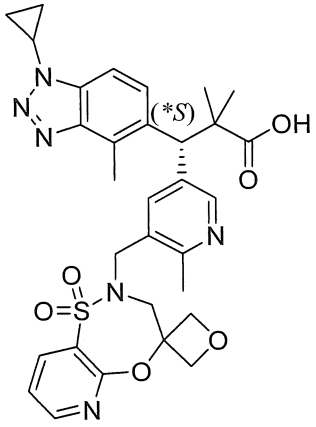
Ví dụ 611: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (180,5 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 610 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, 628,2 m/z tìm được, 629,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65–8,62 (m, 1H),

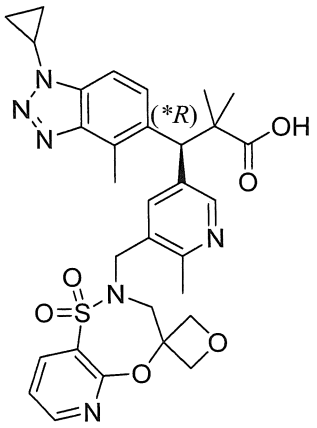
8,30–8,24 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,56–7,51 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,64 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,42–4,36 (m, 2H), 4,09–3,97 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 612: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



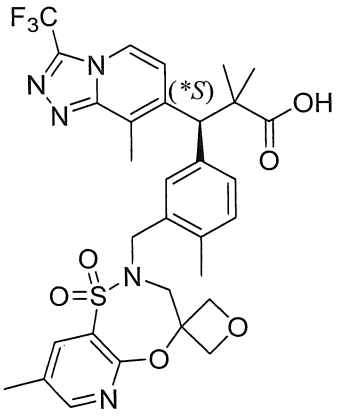
Hợp chất tiêu đề (89 mg, 15 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 624 trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-15 đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit, trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_6S$ 618,2 m/z tìm được 619,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 4H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,24 - 1,18 (m, 4H).

Ví dụ 613: Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(5-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetylpropanoic.



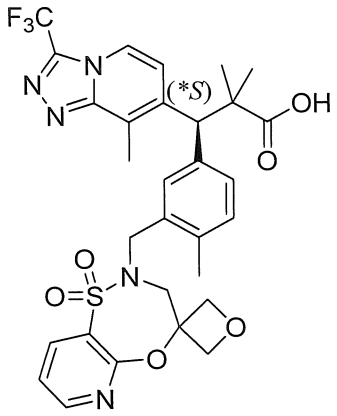
Hợp chất tiêu đề (127 mg, 22 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 624 trong đó (*R)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 189) được sử dụng thay cho (*S)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat và 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-15 đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit, trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{34}N_6O_6S$ 618,2 m/z tìm được 619,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 4H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,24 - 1,18 (m, 4H).

Ví dụ 614: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



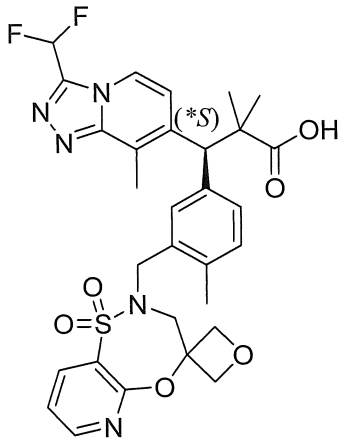
Hợp chất tiêu đề (276 mg, 60 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 190) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit và *tert*-butyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) được sử dụng thay cho benzyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 6592; m/z tìm được, 660,2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,42 (m, 1H), 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 3H), 4,32 - 4,24 (m, 2H), 4,20 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 615: Axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



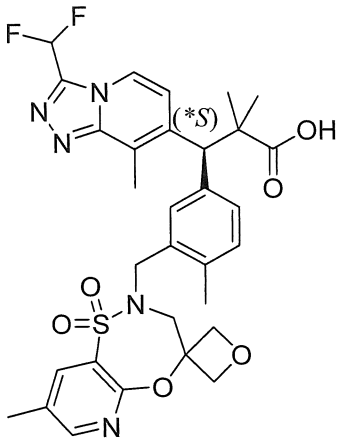
Hợp chất tiêu đề (270 mg, 62 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit và *tert*-butyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 128) được sử dụng thay cho benzyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z tìm được, 646, $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,44 – 4,18 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 616: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



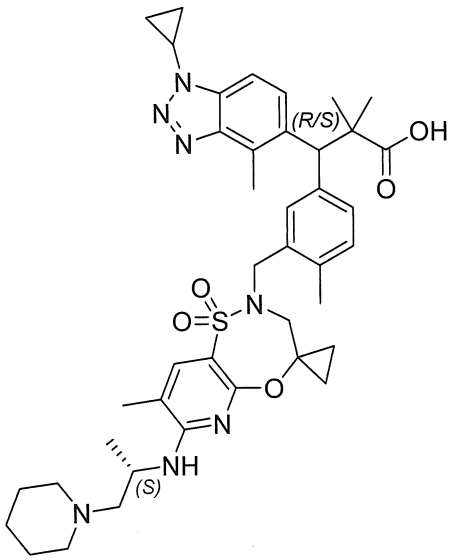
Hợp chất tiêu đề (234 mg, 54 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit và *tert*-butyl (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) được sử dụng thay cho benzyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; m/z tìm được, 628,2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 617: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (220 mg, 46 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 370 trong đó 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 190) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit và *tert*-butyl (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 129) được sử dụng thay cho benzyl (**S*)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_2N_5O_6S$, 641,2; m/z tìm được, 642,2 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,42 (m, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,70 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,46 – 4,17 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ví dụ 618: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



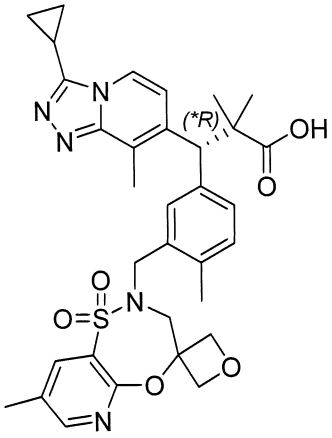
Bước A: Metyl 3-(3-((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat. Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 186, 600 mg, 1,4 mmol) được hòa tan trong ACN (7 mL). 7'-cloro-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 131, 467 mg, 1,7 mmol) và kali cacbonat (317 mg, 2,29 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 80 °C qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng với nước và EtOAc và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 - 100 % etyl axetat/hexan) để tạo hợp chất tiêu đề (593,7 mg, sản lượng 63 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{38}ClN_5O_5S$, 663,2; m/z tìm được, 664,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Metyl 3-(3-((7'-cloro-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (594 mg, 0,894 mmol), (S)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-amin (574,6 mg, 4,04 mmol), và DMSO (4,5 mL) được kết hợp và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng 130 °C trong 1 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm

mát về nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng với nước và EtOAc và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề (610 mg, sản lượng 89 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{42}H_{55}N_7O_5S$, 769,4; m/z tìm được, 770,4 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (610 mg, 0,79 mmol), LiOH (196 mg, 8,2 mmol), 1,4-đioxan (4 mL), và nước (4 mL) được kết hợp và được gia nhiệt 75 °C trong 3 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, và được axit hóa đến khi độ pH 4 bằng 1 M HCl. Hỗn hợp hai pha được tách riêng và lớp nước được chiết xuất bằng EtOAc. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề mà không cần tinh chế thêm (410 mg, sản lượng 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; m/z tìm được, 756,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 619: Axit (**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.

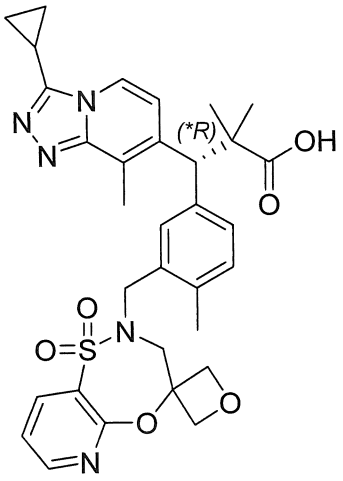


1053

Bước A: Metyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Dung dịch gồm metyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 186, 209,7 mg, 0,515 mmol), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 190, 146,1 mg, 0,57 mmol), và triphenylphosphin (229,6 mg, 0,875 mmol) trong THF (2,6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. DBAD (194 mg, 0,843 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 phút. Phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10 % MeOH/DCM) để tạo hợp chất tiêu đề chứa các dung môi còn lại (380 mg, sản lượng 114 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z tìm được, 646,3 $[M+H]^+$.

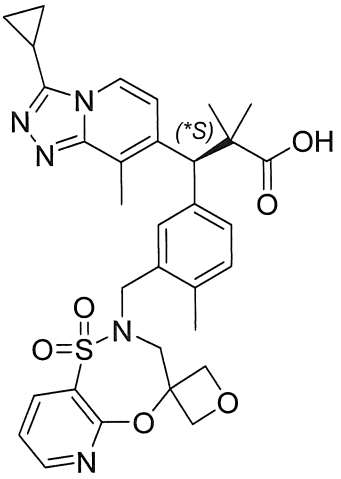
Bước B: Axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Metyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (332,3 mg, 0,515 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL). Tetrabutylammoni hyđroxit 30-hyđrat (2,097 g, 2,62 mmol) và nước (2 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được khuấy ở 70 °C trong 3,5 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, và được axit hóa đến khi độ pH 3-4 bằng 1 M HCl. Hỗn hợp hai pha được tách riêng và lớp nước được chiết xuất bằng EtOAc. Việc tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối 3 lần, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC cơ bản điều chế (XBridge C_{18}, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH) để tạo thành hợp chất tiêu đề (173,4 mg, sản lượng 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; m/z tìm được, 632,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 – 8,22 (m, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,67 – 4,46 (m, 3H), 4,13 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 34,8 Hz, 6H), 1,13 – 0,97 (m, 4H).

Ví dụ 620: Axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



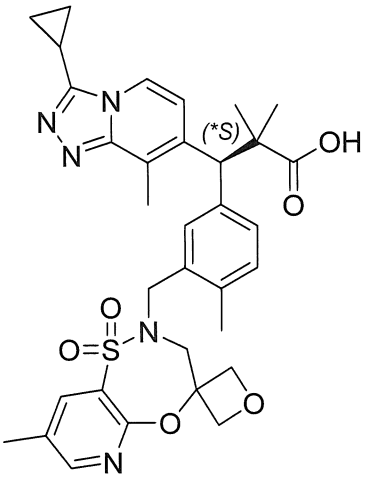
Hợp chất tiêu đề (97,3 mg, 35,5 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 619 trong đó 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 618,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 – 8,52 (m, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,78 – 4,68 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,41 (d, J = 35,3 Hz, 6H), 1,24 – 1,10 (m, 4H).

Ví dụ 621: Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



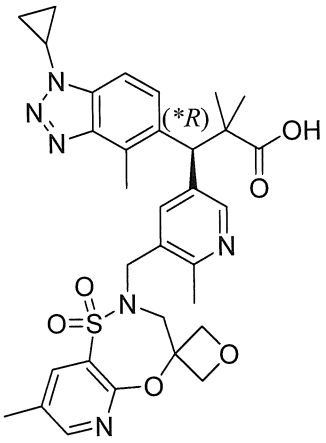
Hợp chất tiêu đề (95,8 mg, 30,7 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 619 trong đó metyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 184) được sử dụng thay cho metyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat, và 2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 59) được sử dụng thay cho 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; m/z tìm được, 618,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 – 8,51 (m, 1H), 8,29 – 8,21 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 2H), 4,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 34,6 Hz, 6H), 1,24 – 1,07 (m, 4H).

Ví dụ 622: Axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



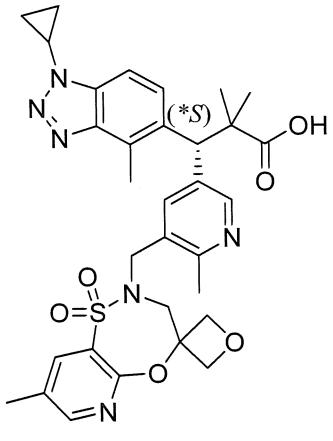
Hợp chất tiêu đề (97,3 mg, 35,5 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 619 trong đó metyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 184) được sử dụng thay cho metyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; m/z tìm được, 632,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 35,4 Hz, 6H), 1,15 – 0,98 (m, 4H).

Ví dụ 623: Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (277 mg, 42 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 624 trong đó (*R)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 189) được sử dụng thay cho (*S)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_6S$ 632,2 m/z tìm được 633,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,44 (m, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 4H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,24 - 1,18 (m, 4H).

Ví dụ 624: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

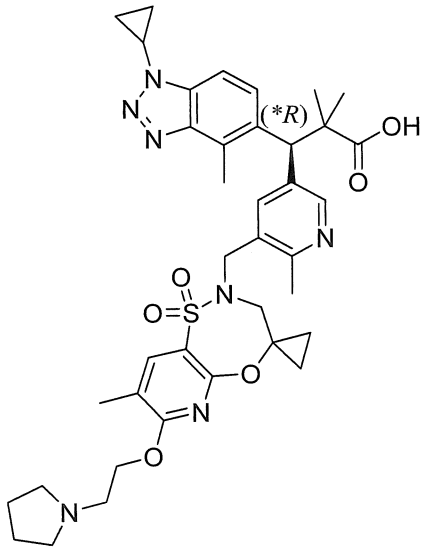


Bước A: Axit (*S*)-metyl-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. (*S*)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (475 mg, 1,11 mmol, Chất trung gian 188), 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (260 mg, 1,02 mmol, Chất trung gian 190), K_2CO_3 (770 mg, 5,57 mmol), và CH_3CN (10 mL) được thêm vào bình đáy tròn 40 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80 °C trong 8 giờ trước khi làm mát về nhiệt độ phòng, đổ vào nước (20 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề (670 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_6S$ 646,3 m/z tìm được 647,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. $LiOH•H_2O$ (425 mg, 10,1 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (*S*)-metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (650 mg, 1,01 mmol) và 1,4-đioxan: H_2O (1:1, 10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ trước khi điều chỉnh độ pH về 3 bằng 1 N HCl và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (dung môi rửa giải: MeCN/H_2O với 0,225 % HCOOH 16 % đến 46 %, gradien) để tạo thành hợp chất tiêu đề (343 mg, 53 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{36}N_6O_6S$ 632,2 m/z tìm được 633,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,43 (m, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 4H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,24 - 1,19 (m, 4H).

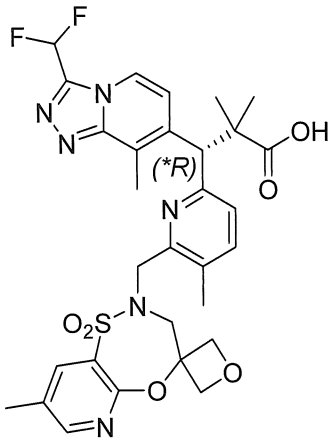
Ví dụ 625: Axit (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-

yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.



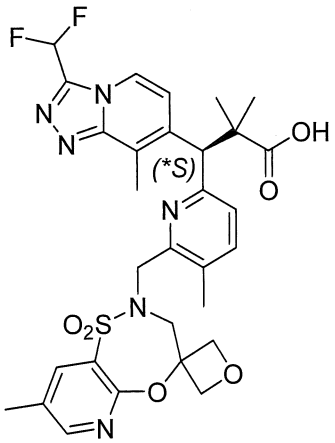
Hợp chất tiêu đề (150 mg, 23 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 628 trong đó (**R*)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 189) được sử dụng thay cho (**S*)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat trong bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}N_7O_6S$ 729,3; m/z tìm được 730,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,26 - 1,22 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,66 - 0,55 (m, 2H).

Ví dụ 626: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (240,8 mg) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 627 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2 m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,57–7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67–4,59 (m, 2H), 4,52 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09–3,94 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

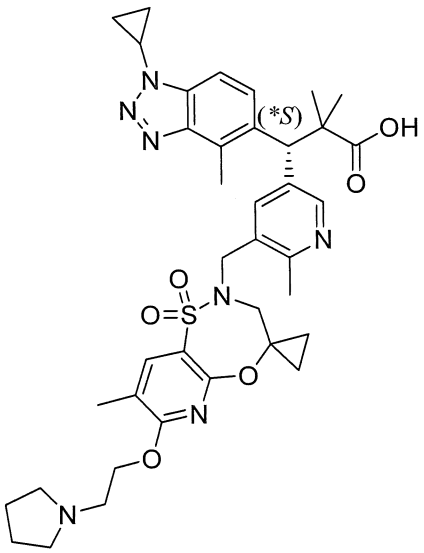
Ví dụ 627: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (50,5 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 610 trong đó 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 190) được sử dụng thay cho 2',3'-

đihyđrospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong bước A và các điều kiện tách chiết SFC bất đối xứng sau được sử dụng trong bước B: Cột Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 40 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (163,9 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, 642,2 m/z tìm được, 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,57–7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,63 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09–3,94 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ví dụ 628: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic.

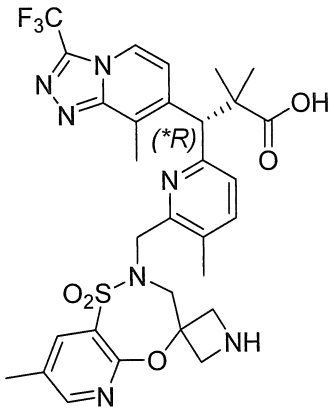


Bước A: Axit (**S*)-metyl-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. (**S*)-metyl 3-(5-(clometyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (480 mg, 1,12 mmol, Chất trung gian 188),- 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-

b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (360 mg, 1,02 mmol, Chất trung gian 137), K_2CO_3 (780 mg, 5,64 mmol), và CH_3CN (15 mL) được thêm vào bình 40 mL. Huyền phù thu được được khuấy ở 80 °C trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, đổ vào nước (30 mL) và tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (1X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành sản phẩm (700 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}N_7O_6S$ 743,4 m/z tìm được 744,3 $[M+H]^+$.

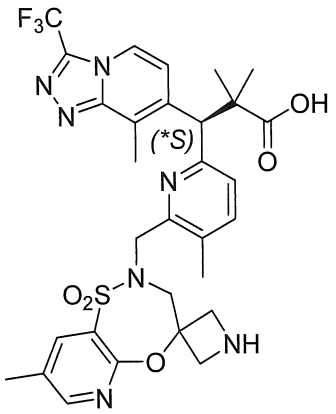
Bước B: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic. *n*-Bu_4NOH (1,7 g, 16 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (**S*)-metyl 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoat (400 mg, 0,538 mmol) và *t*-BuOH:H_2O (3:1, 20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90 °C trong 3 giờ, được rót vào NH_4Cl (40 mL) chứa nước, và được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần được kết hợp, rửa bằng nước muối (3X), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (dung môi rửa giải: MeCN/H_2O với 0,225 % HCOOH 12 % đến 42 %, gradien) và sản phẩm được phân lập được kết hợp với một lô (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic khác để thu được thành hợp chất tiêu đề (200 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}N_7O_6S$, 729,3; m/z tìm được 730,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,29 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,25 - 1,21 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,04 - 0,93 (m, 2H), 0,67 - 0,53 (m, 2H).

Ví dụ 629: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (24 mg) được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 630, Bước B trong đó đồng phân rửa giải thứ hai từ Ví dụ 630, Bước A được sử dụng thay cho đồng phân rửa giải thứ nhất từ Ví dụ 630, Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, 659,2 m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,50–8,45 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,03–3,98 (m, 1H), 3,94–3,89 (m, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,86–3,74 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Ví dụ 630: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

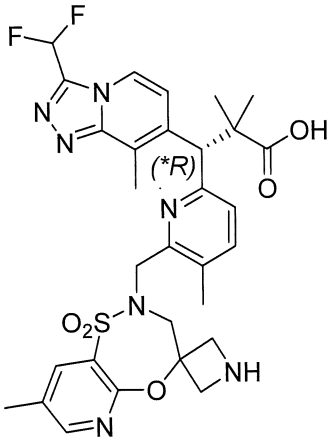


Bước A: *tert*-butyl 2'-((6-(3-(tert-butoxy)-2,2-đimetyl-1-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-oxopropyl)-3-metylpyriđin-2-yl)metyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. DIAD (162 mg, 0,801 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đang khuấy gồm *tert*-butyl 3-(6-(hyđroxymetyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 197 250 mg, 0,522 mmol), *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 153, 223 mg, 0,627 mmol) và PPh_3 (222 mg, 0,846 mmol) trong điclometan (10 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được làm nóng lên từ từ đến nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó đổ hỗn hợp vào nước rồi tách chiết bằng điclometan. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Gemini-NX, 150 x 30 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 66 % đến 96 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp các đồng phân đối hình. Hỗn hợp này được tinh chế bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột (Regis (*S,S*) Whelk-O1, 250 mm x 30 mm, 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % isopropanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (120 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3 m/z tìm được, 816,3 $[M+H]^+$. Đồng phân rửa giải thứ hai (110 mg) đã được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3 m/z tìm được, 816,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa đồng phân rửa

giải thứ nhất từ Ví dụ DK 518, Bước A (160 mg, 0,196 mmol) và dung dịch HCl 4 M trong đioxan (10 mL) trong đioxan – axetonitril (3:1, 8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế thêm bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO2) để tạo thành hợp chất tiêu đề (43 mg, 33 %) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi cô đặc đến khi khô bằng cách đông khô. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, 659,2 m/z tìm được, 660,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50–8,45 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,85–3,75 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

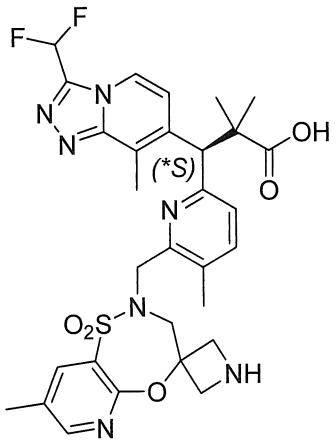
Ví dụ 631: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (30,4 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 631 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, 641,2 m/z tìm được, 642,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,25

(d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,03–3,88 (m, 4H), 3,84–3,78 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,21–1,13 (m, 6H).

Ví dụ 632: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



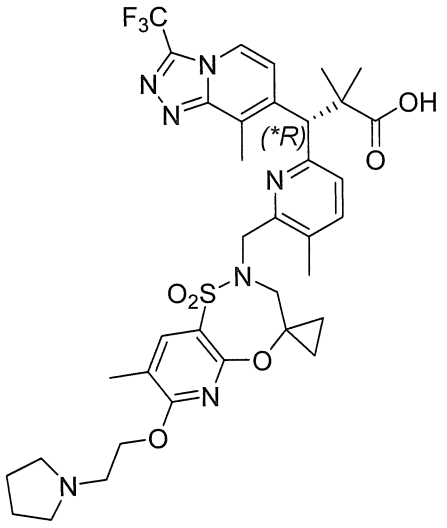
Bước A: *tert*-butyl 2'-((6-(1-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-metoxy-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-3-metylpyriđin-2-yl)metyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. Hợp chất tiêu đề (490 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 642, Bước A trong đó metyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 196) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat và *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 153) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_7S$, 755,3 m/z tìm được, 756,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35–7,19 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,57–4,49 (m, 2H), 4,06–3,93 (m, 6H), 3,55 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Bước B: Axit metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (400 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 642, Bước B trong đó *tert*-butyl 2'-((6-(1-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-metoxy-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-3-metylpyriđin-2-yl)metyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{35}F_2N_7O_5S$, 655,3 m/z tìm được, 656,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa NaOH (68 mg, 1,7 mmol) và metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)2-2đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (340 mg, 0,519 mmol) trong THF–nước (1:1, 4 mL) được khuấy ở 75 °C. Sau 6 giờ, hỗn hợp được làm mát về nhiệt độ phòng và sau đó pH được điều chỉnh đến 6-7 bằng cách thêm dung dịch HCl 1 N. Hỗn hợp được đổ vào nước và sau đó được tách chiết bằng etyl exetat. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa với dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Boston Green ODS, cột 150 x 30 x 5 µm, dung môi rửa giải: 15 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,225 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (190 mg, 54 %) dưới dạng hỗn hợp các đồng phân đối hình. Hỗn hợp này được tinh chế thêm bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân, cả hai đồng phân này đều được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột Xtimate C18, 150 mm x 40 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 15 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong nước với 0,225 % HCOOH). Đồng phân rửa giải thứ nhất (35 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, 641,2 m/z tìm được, 642,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz,

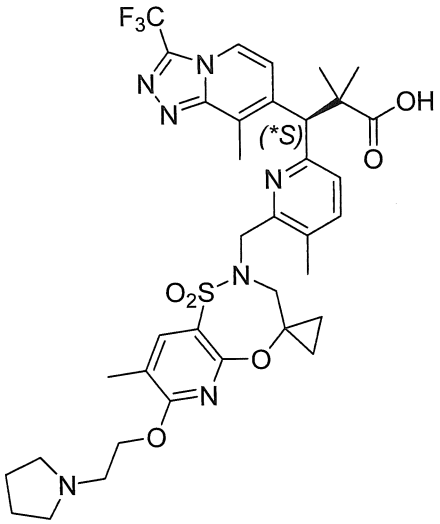
1H), 7,67 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,24 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,03–3,88 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 633: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (87,2 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 634 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3 m/z tìm được, 758,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,42–4,37 (m, 2H), 4,35–4,23 (m, 2H), 3,73–3,61 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,56–2,52 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72–1,63 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,07–0,95 (m, 2H), 0,82 (s, 2H).

Ví dụ 634: Axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic

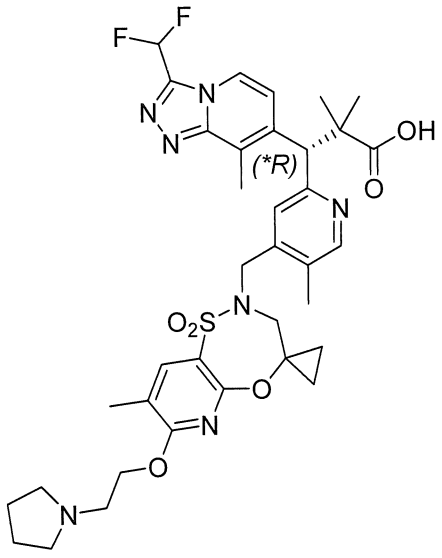


Bước A: *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (500 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 642, Bước A trong đó *tert*-butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 198) thay cho *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat và sử dụng 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 137) thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, 813,2 m/z tìm được, 814,4 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (500 mg, 0,467 mmol) và 4 M dung dịch HCl trong đioxan (20 mL) trong đioxan–axetonitril (1:1, 10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế

(cột Xtimate C18, 150 mm x 40 mm x 10 µm (dung môi rửa giải: 25 % đến 55 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong nước với 0,225 % HCOOH) để thu được hỗn hợp các đồng phân đối hình. Hỗn hợp này được tinh chế thêm bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 50 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (88 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3 m/z tìm được, 758,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,42–4,37 (m, 2H), 4,36–4,25 (m, 2H), 3,74–3,60 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,56–2,53 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72–1,65 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,07–0,96 (m, 2H), 0,87–0,77 (m, 2H).

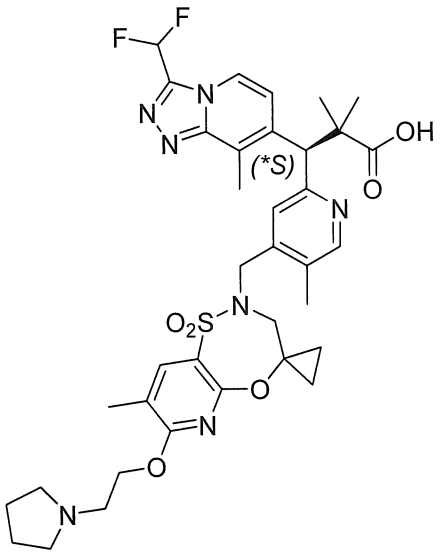
Ví dụ 635: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (57,6 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 636 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3 m/z tìm được, 740,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35–8,30 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84–7,56 (m, 1H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22–4,13 (m, 2H), 3,66–3,59 (m, 2H), 3,52–3,46 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz,

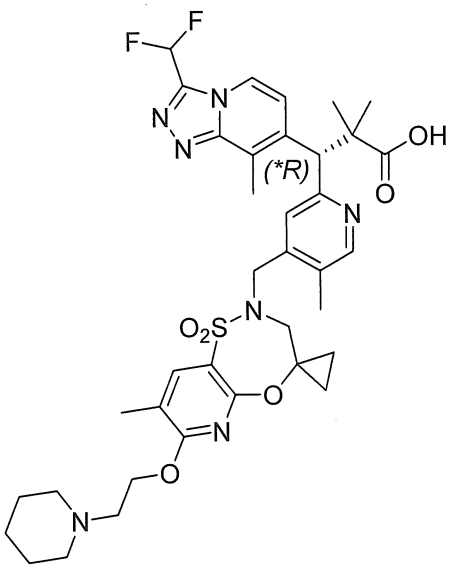
2H), 2,72 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,69–1,64 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,00–0,91 (m, 2H), 0,75–0,60 (m, 2H).

Ví dụ 636: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



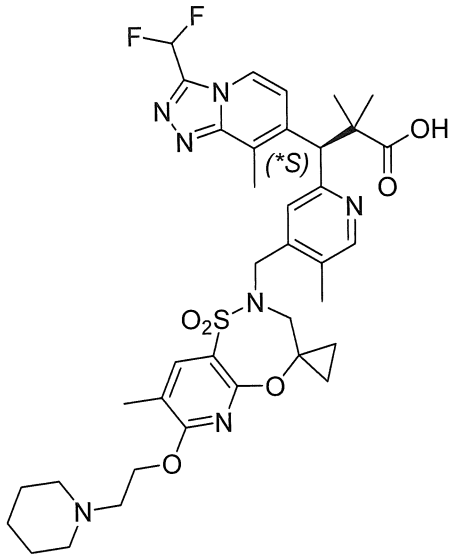
Hợp chất tiêu đề (58,6 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 640, trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 137) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A và bước tách sau đó bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm, 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2). Đồng phân rửa giải thứ nhất (58,6 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, 739,3 m/z tìm được, 740,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35-8,31 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84–7,56 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,86-3,67 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,73-0,56 (m, 2H).

Ví dụ 637: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



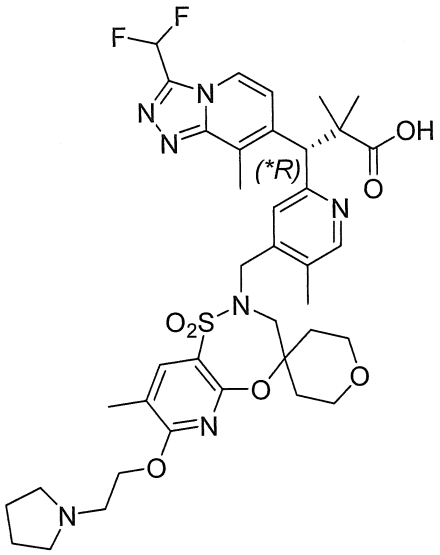
Đồng phân rửa giải thứ hai (51 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 638 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3 m/z tìm được, 754,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36–8,31 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84–7,57 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,22–4,12 (m, 2H), 3,67–3,56 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,66–2,63 (m, 2H), 2,46–2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49–1,44 (m, 4H), 1,40–1,34 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,01–0,87 (m, 2H), 0,76–0,55 (m, 2H).

Ví dụ 638: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



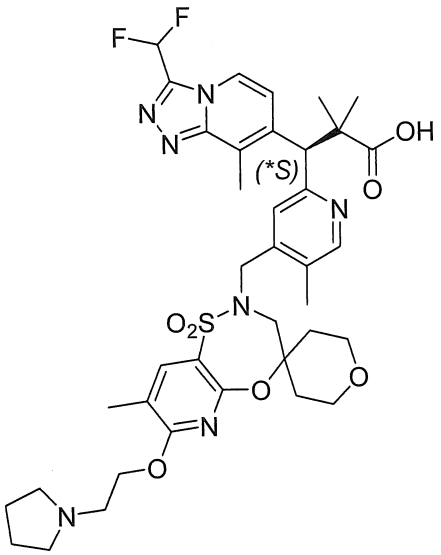
Hợp chất tiêu đề (50,5 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 640 trong đó 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 136) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit trong Bước A. Ví dụ 638 là đồng phân rửa giải thứ nhất và được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, 753,3 m/z tìm được, 754,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36–8,31 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,56 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,22-4,13 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,66–2,63 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,02–0,87 (m, 2H), 0,77-0,53 (m, 2H).

Ví dụ 639: Axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (43,9 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 640 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3 m/z tìm được, 784,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37–8,32 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,80–7,54 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,44–4,36 (m, 4H), 3,85–3,74 (m, 2H), 3,69–3,53 (m, 4H), 3,50–3,40 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70–1,65 (m, 4H), 1,61–1,49 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 640: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.

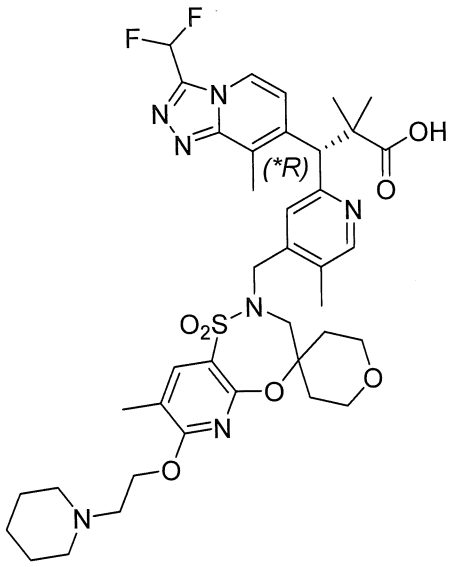


Bước A: *tert*-Butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (340 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 642, Bước A trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 134) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{42}H_{55}F_2N_7O_7S$, 839,4 m/z tìm được, 840,5 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. 4 N dung dịch HCl đioxan (15 mL) được thêm vào dung dịch đang khuấy gồm *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (340 mg, 0,405 mmol) trong đioxan (10 mL). Sau 20 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong đioxan (10 mL), sau đó thêm vào 4 N dung dịch HCl trong đioxan (15 mL). Sau 60 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Boston Green ODS, 150 mm x 30 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 15 % đến 45 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,225 % HCOOH). Các phần tinh khiết được làm đông khô để thu được hợp chất tiêu đề dưới

dạng hỗn hợp của các đồng phân đối hình (140 mg). Hỗn hợp này được tách ra bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm, 5 µm, dung môi rửa giải: 35 % isopropanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để tạo hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (42,2 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3 m/z tìm được, 784,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37–8,32 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,80–7,54 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,45–4,34 (m, 4H), 3,85–3,73 (m, 2H), 3,68–3,49 (m, 4H), 3,48–3,39 (m, 4H), 2,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,62–1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

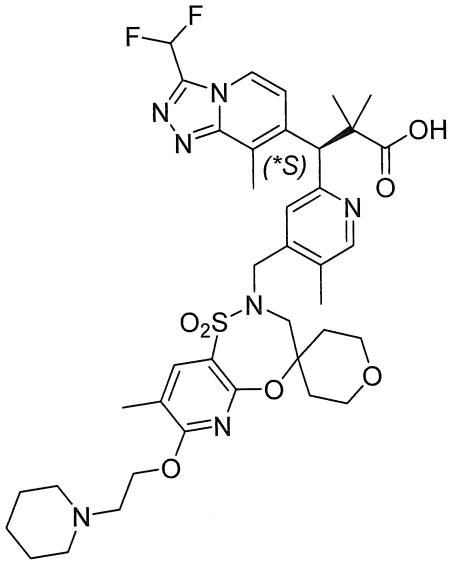
Ví dụ 641: Axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (41,7 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 642 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80-7,55 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 4H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,72-2,64 (m,

4H), 2,45-2,42 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,55-1,45 (m, 8H), 1,39-1,34 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ví dụ 642: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Bước A: *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 192, 200 mg, 0,418 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 72, 155 mg, 0,377 mmol), và kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol) trong axetonitril (8 mL) được khuấy ở 80 °C. Sau 16 giờ, hỗn hợp được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó đổ vào nước (30 mL) rồi tách chiết bằng etyl axetat. Sự tách chiết này dẫn đến một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề (350 mg, 76 %) được sử dụng

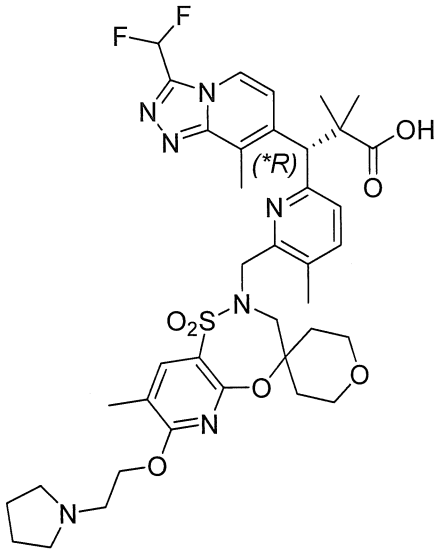
trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$, 853,4 m/z tìm được, 854,5 $[M+H]^+$.

Bước B: Metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat. Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (350 mg, 0,41 mmol), 4 N HCl đioxan (8 mL) và 5 giọt metanol được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, thêm 4 N HCl trong đioxan (5 mL) được thêm vào. Sau 16 giờ, dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (300 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{51}F_2N_7O_7S$, 811,4 m/z tìm được, 812,4 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm metyl 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoat (330 mg, 0,406 mmol) và $LiOH•H_2O$ (170 mg, 4,25 mmol) trong đioxan:nước (1:1, 8 mL) được khuấy ở 60 °C. Sau 8 giờ, hỗn hợp được làm mát về nhiệt độ phòng và pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách thêm dung dịch 1 M HCl chứa nước. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Xtimate C18, cột 150 x 40 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 20 % đến 50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,2 % HCOOH). Các phần tinh khiết được làm đông khô để tạo thành hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân đối hình là chất rắn màu vàng (140 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,3 $[M+H]^+$. Hỗn hợp này được tách ra bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm, 5 µm, dung môi rửa giải: 35 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) để thu được hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (45 mg) được đặt ký hiệu (**S*) được trải qua bước tinh chế HPLC điều chế thêm (Xtimate C18, cột

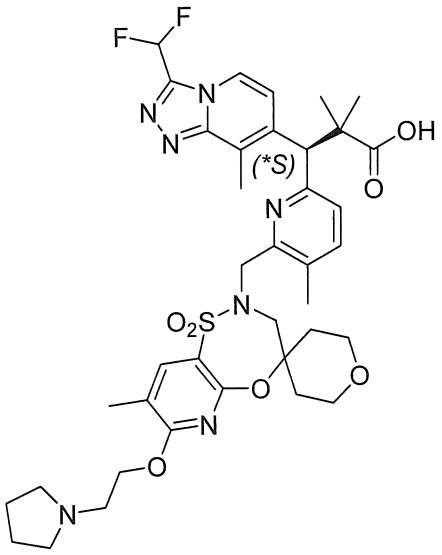
150 x 40 mm x 10 µm, dung môi rửa giải: 20 % đến 50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O với 0,2 % HCOOH) để thu được hợp chất tiêu đề (30,1 mg) dưới dạng bột màu trắng sau quá trình làm đông khô: MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, 797,3 m/z tìm được, 798,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77–7,50 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,40–4,32 (m, 4H), 3,81–3,69 (m, 2H), 3,61–3,55 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69–2,61 (m, 4H), 2,43–2,39 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,58–1,43 (m, 8H), 1,36–1,31 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 643: Axit(*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



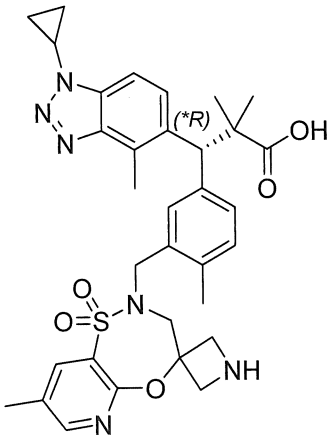
Đồng phân rửa giải thứ hai (34,2 mg) cho bước tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 644 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3 m/z tìm được, 784,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,75–3,56 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59–2,54 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,75–1,63 (m, 6H), 1,62–1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ví dụ 644: Axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



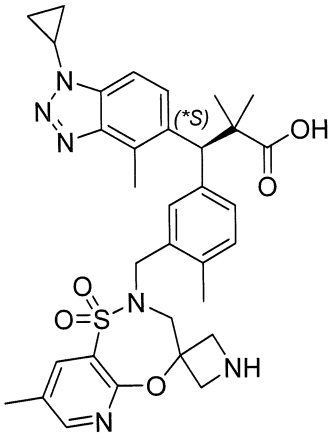
Hợp chất tiêu đề (24,2 mg) được điều chế bằng các điều kiện phản ứng tương tự như mô tả trong Ví dụ 640 trong đó *tert*-butyl 3-(6-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 194) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 3-(4-(clometyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat trong Bước A và bước tách sau bằng SFC sử dụng pha tĩnh bất đối xứng (Cột Regis (*S,*) Whelk-O1, 250 mm x 50 mm, 10 µm, dung môi rửa giải: 50 % etanol chứa 0,1 % thể tích/thể tích 25 % amoni chứa nước:CO_2) sau đó được điều chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột Xtimate C18, 150 mm x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 20 % đến 50 % (thể tích/thể tích) CH_3CN trong nước với 0,225 % HCOOH) trong Bước B. Đồng phân rửa giải thứ nhất được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, 783,3 m/z tìm được, 784,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 52 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,75–3,56 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59–2,54 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,75–1,63 (m, 6H), 1,62–1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ví dụ 645: (*R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



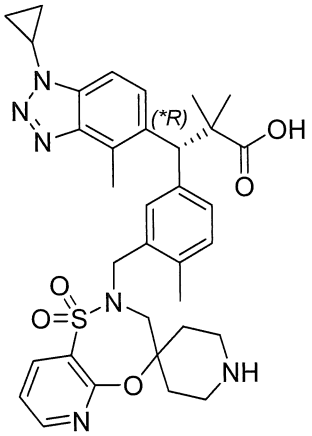
Đồng phân rửa giải thứ hai (41 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 646 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; m/z tìm được, 631,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 – 8,26 (m, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,23 – 7,00 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 3,64 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,42 – 1,17 (m, 11H).

Ví dụ 646: (*S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



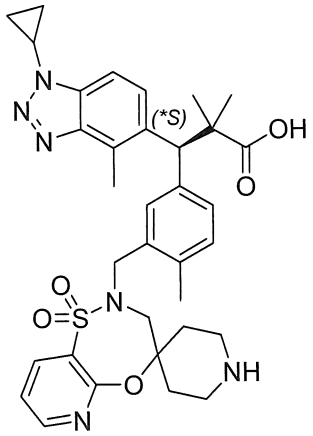
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 651) được tách bằng SFC bất đối xứng (AD-H, pha động: 50 % CO_2, 50 % isopropanol với 0,1 % DEA) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (48 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; m/z tìm được, 631,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,11 – 3,79 (m, 4H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,37 – 1,07 (m, 11H).

Ví dụ 647: Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



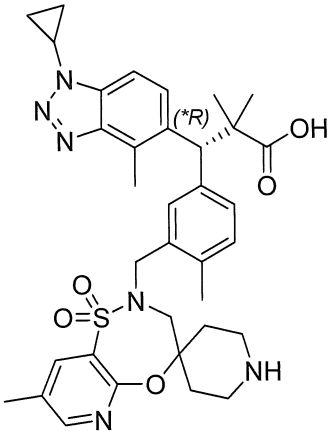
Đồng phân rửa giải thứ hai (63 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 648 đã được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,51 (m, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 5,17 – 4,96 (m, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,23 – 2,79 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,64 – 1,46 (m, 1H), 1,30 – 1,15 (m, 9H), 1,01 – 0,94 (m, 3H).

Ví dụ 648: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



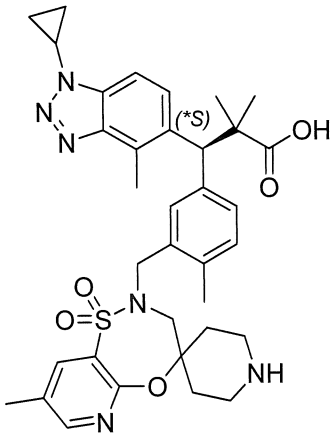
Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic (Ví dụ 652) được tách ra bằng SFC bất đối xứng (AD-H, pha động: 50 % CO_2, 50 % isopropanol với 0,1 % DEA) để thu được hai đồng phân đối hình. Đồng phân rửa giải thứ nhất (63 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 – 8,50 (m, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,15 (m, 2H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 5,19 – 4,97 (m, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 3,27 – 2,80 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,68 – 1,44 (m, 1H), 1,30 – 1,13 (m, 9H), 1,04 – 0,93 (m, 3H).

Ví dụ 649: Axit (*R)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (58 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 650 đã được đặt ký hiệu (*R): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; m/z tìm được, 659,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 – 8,31 (m, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,12 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 5,25 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,27 – 2,81 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69 – 1,47 (m, 1H), 1,29 – 1,12 (m, 9H), 1,05 – 0,92 (m, 3H).

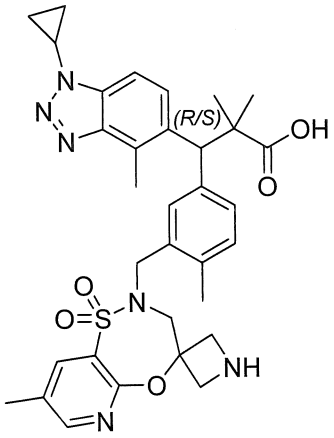
Ví dụ 650: Axit (*S)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

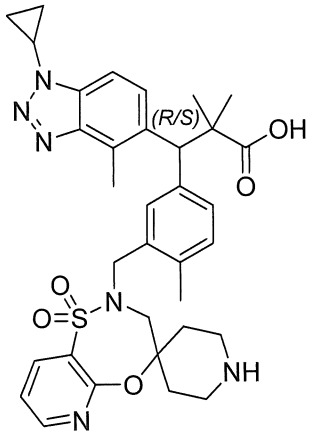
yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 653) được tách bằng SFC bất đối xứng (OD-H, pha động: CO_2 70 %, MeOH 30 %) để thu được hai đồng phân đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (62 mg) đã được đặt ký hiệu (*S): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; m/z tìm được, 659,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,37 – 7,14 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 5,24 – 4,91 (m, 1H), 4,66 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,13 – 2,82 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 9H), 1,03 – 0,93 (m, 3H).

Ví dụ 651: (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



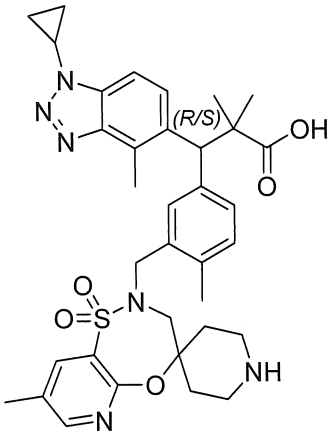
Hợp chất tiêu đề (127 mg, sản lượng 37 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 653 trong đó *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 153) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{33}H_{38}N_6O_5S$, 630,3; m/z tìm được, 631,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 – 8,22 (m, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 2,19 – 2,13 (m, 3H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 3H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,37 – 1,08 (m, 11H).

Ví dụ 652: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic.



Hợp chất tiêu đề (150 mg, sản lượng 39 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 653 trong đó *tert*-butyl 2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 150) được sử dụng thay cho *tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{40}N_6O_5S$, 644,3,2; m/z tìm được, 645,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 8,69 – 8,37 (m, 2H), 8,31 – 8,22 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 3,84 – 3,40 (m, 5H), 3,28 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 – 1,63 (m, 3H), 1,56 – 1,16 (m, 11H).

Ví dụ 653: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



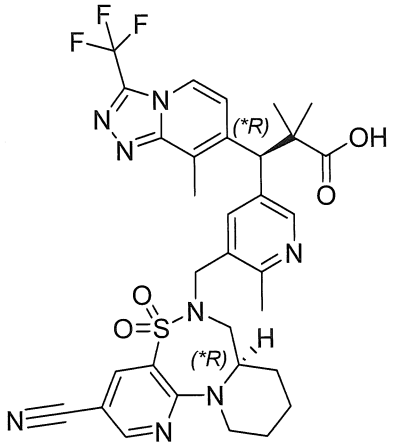
Bước A: *Tert*-butyl 2'-(5-(1-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-metoxy-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit. Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 184, 300 mg, 0,7 mmol) được hòa tan trong ACN (3,5 mL). *Tert*-butyl 8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (Chất trung gian 152, 281,7 mg, 0,735 mmol) và kali cacbonat (393 mg, 2,84 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng với nước và EtOAc và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề được chuyển tiếp mà không cần tinh chế thêm (524,1 mg, sản lượng 92 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{52}N_6O_7S$, 772,4; m/z tìm được, 773,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 3-(3-((1-(*Tert*-butoxycarbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic. Dung dịch LiOH (2 M, 0,35 mL, 0,7 mmol), 1,4-đioxan (2 mL) and water (1,5 mL) được thêm vào *tert*-butyl 2'-(5-(1-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-metoxy-2,2-đimetyl-3-oxopropyl)-2-metylbenzyl)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1-carboxylat 1',1'-đioxit (516 mg, 0,668 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 75 °C trong 8 giờ. Thêm 2 M dung dịch LiOH (1 mL) và 1,4-đioxan (2 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 80 °C qua đêm. Thêm 2 M dung dịch LiOH (1 mL)

và 1,4-đioxan (1 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 80 °C thêm một đêm. Sau thời gian này, phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, và được axit hóa đến khi độ pH 4 bằng 1 M HCl. Hỗn hợp hai pha được tách riêng và lớp nước được chiết xuất bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề được chuyển tiếp mà không cần tinh chế thêm (440 mg, sản lượng 87 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{40}H_{50}N_6O_7S$, 758,3; m/z tìm được, 759,3 $[M+H]^+$.

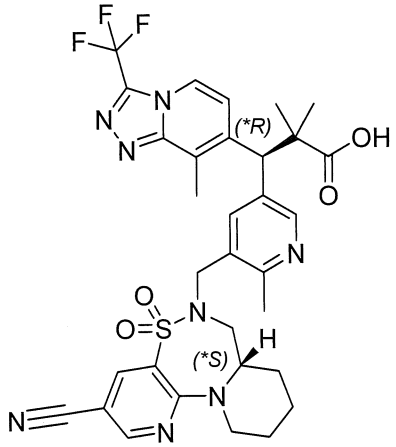
Bước C: Axit (*R/S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Dung dịch 20 % TFA trong DCM (6 mL) được thêm vào axit 3-(3-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic (440 mg, 0,58 mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,25 giờ. Phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm từ EtOAc ba lần. Vật liệu được tinh chế bằng HPLC axit điều chế (XBridge C_{18}, axetonitril-nước chứa 0,05 % TFA) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (164 mg, sản lượng 43 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{35}H_{42}N_6O_5S$, 658,3; m/z tìm được, 659,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 6,96 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 1H), 3,80 – 3,41 (m, 5H), 3,39 – 3,16 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,97 – 1,63 (m, 3H), 1,48 – 1,14 (m, 11H).

Ví dụ 654: Axit (**R*)-3-(5-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (38 mg) trong bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 655 đã được đặt ký hiệu (**R*/**R*): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z tìm được, 683,3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 – 8,44 (m, 2H), 8,23 – 8,19 (m, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,66 – 4,52 (m, 2H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,85 – 1,60 (m, 4H), 1,51 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,32 (m, 6H), 1,28 – 1,24 (m, 1H).

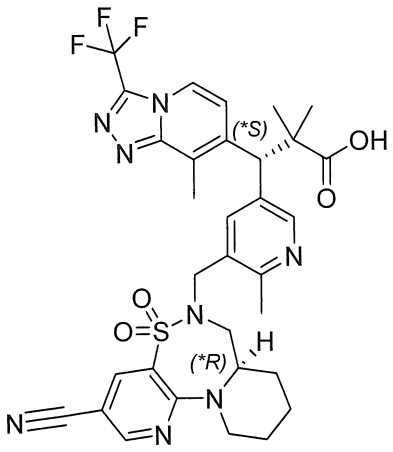
Ví dụ 655: Axit (**R*)-3-(5-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đỉnh thứ hai trong bước tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 657 được tinh chế thêm bằng SFC bất đối xứng (AS-H, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH) để tạo hai đồng phân. Đồng phân rửa giải thứ nhất (42 mg) đã được đặt ký hiệu (**R*/**S*): MS: khối lượng được

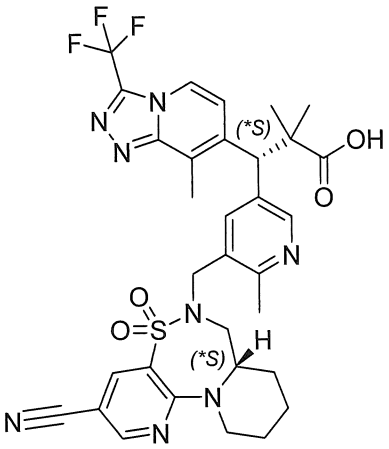
tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z tìm được, 683,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,66 – 4,52 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,38 – 3,22 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,84 – 1,64 (m, 4H), 1,51 – 1,46 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 6H), 1,26 (s, 1H).

Ví dụ 656: Axit (**S*)-3-(5-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai từ đỉnh thứ nhất (37 mg) trong bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 657 đã được đặt ký hiệu (*S/**R*): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z tìm được, 683,3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,72 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 1,40 – 1,31 (m, 6H), 1,28 – 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 657: Axit (**S*)-3-(5-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Metyl 3-(5-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Dung dịch gồm metyl 3-(5-(hyđroxymetyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 185, 511 mg, 1,17 mmol), 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (Chất trung gian 95, 507 mg, 1,76 mmol), và triphenylphosphin (494 mg, 1,88 mmol) trong THF (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. DBAD (438 mg, 1,90 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó là ở 50 °C trong 30 phút. Thêm 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin 5,5-đioxit (250 mg), triphenylphosphin (300 mg), DBAD (300 mg) và THF (6 mL) được thêm vào, và phản ứng được khuấy ở 50 °C qua đêm. Phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-100 % EtOAc/hexan) để tạo thành hợp chất tiêu đề được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (400 mg, sản lượng 48 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{35}F_3N_7O_4S$, 705,2; m/z tìm được, 706,2 $[M+H]^+$.

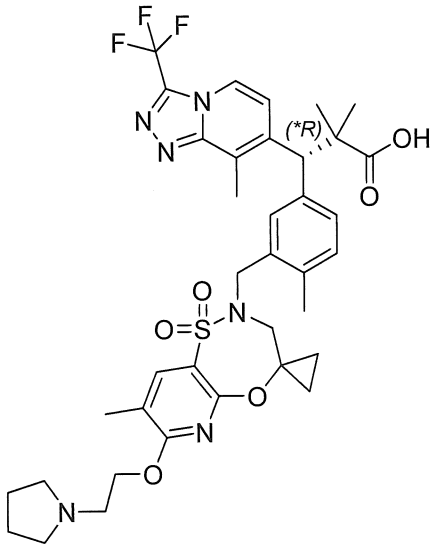
Bước B: Axit 3-(5-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. 2 M lithi hyđroxit chứa nước (1,5 mL, 3,0 mmol) được thêm vào dung dịch gồm metyl 3-(5-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6H-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (400 mg, 0,57 mmol) trong 1,4-đioxan (5 mL). Phản ứng được khuấy ở 75 °C qua đêm, sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. 1 M dung dịch HCl chứa nước được thêm

vào cho đến khi độ pH bằng 4. EtOAc được thêm vào và hỗn hợp hai pha thu được được tách riêng. Lớp chứa nước được tách chiết bằng DCM. Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần dung môi hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành hợp chất tiêu đề được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (417 mg, sản lượng 106 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{33}F_3N_7O_4S$, 691,2; m/z tìm được, 692,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit 3-(5-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. DMA (3 mL) được thêm vào hỗn hợ gồm axit 3-(5-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic (417 mg, 0,602 mmol), kẽm xyanua (144,5 mg, 1,23 mmol), XPhos Pd G2 (53,3 mg, 0,068 mmol), và bột kẽm (20 mg, 0,3 mmol). Argon được sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng trong 1 phút, sau đó phản ứng được đun nóng đến 120 °C trong 2 giờ. Sau thời gian này, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc và tinh chế bằng HPLC cơ bản điều chế (XBridge C18, axetonitril-nước, 20 mM NH_4OH) để tạo ra hợp chất tiêu đề (285 mg, sản lượng 69 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z tìm được, 683,3 $[M+H]^+$.

Bước D: Axit (**S*)-3-(5-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Hỗn hợp gồm các đồng phân axit 3-(5-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic được tách ban đầu bằng SFC bất đối xứng (SFC-B, pha động: 70 % CO_2, 30 % MeOH) sau đó SFC bất đối xứng (AS-H, pha động: 80 % CO_2, 20 % MeOH) để thu được hai đỉnh, đồng phân rửa giải thứ nhất (**S*/**S*) và đồng phân rửa giải thứ hai, (*S/**R*). Đồng phân rửa giải thứ nhất (35 mg): MS: khối lượng được tính cho $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z tìm được, 683,3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 – 8,43 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,87 – 1,66 (m, 4H), 1,45 – 1,30 (m, 6H), 1,28 – 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 658: Axit(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

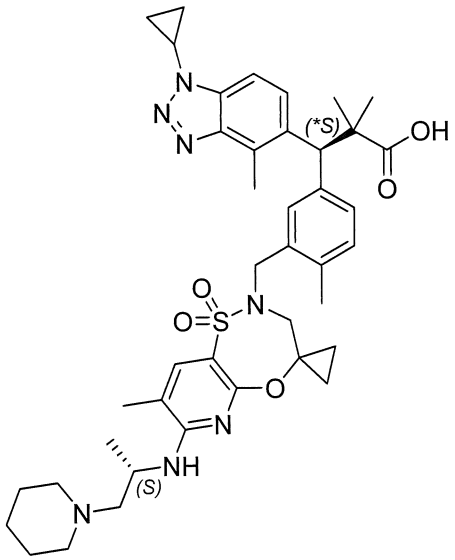


Bước A: *tert*-butyl (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat. Hợp chất tiêu đề (200 mg, 34 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 126 trong đó 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit (Chất trung gian 137) được sử dụng thay cho 8'-metyl-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,2',3,3',5,6-hexahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]1',1'-đioxit và *tert*-butyl (*R)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 135) thay cho benzyl (*S)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong bước A. khối lượng được tính cho $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z tìm được, 407,3 $[M+2H]^{2+}$.

Bước B: Axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. Thêm vào bình đáy tròn dung tích 25 mL có gắn bình ngưng hồi lưu *tert*-butyl (*R)-2,2-

đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoat (200 mg 0,246 mmol), DCM (4,0 mL) và TFA (1 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 1,5 giờ, được để nguội và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp được xử lý bằng etyl axetat/hexan và chất kết tủa được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề (180 mg, 84 %) dưới dạng muối TFA. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; m/z tìm được, 757,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 – 4,56 (m, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 2H), 3,63 – 3,37 (m, 6H), 3,18 – 3,13 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,91 – 1,88 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,98 – 0,90 (m, 2H), 0,64 – 0,45 (m, 2H).

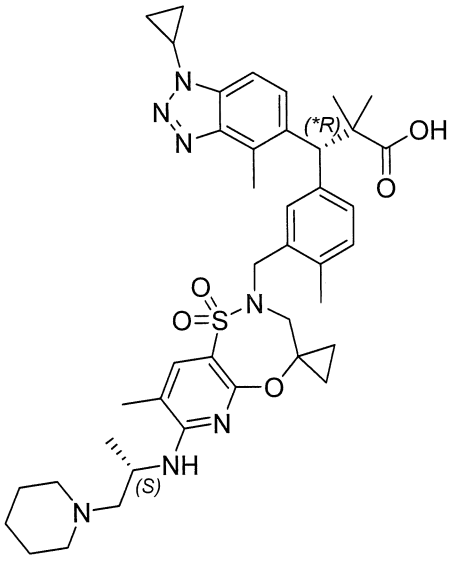
Ví dụ 659: Axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hỗn hợp gồm các đồng phân axit (**S*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

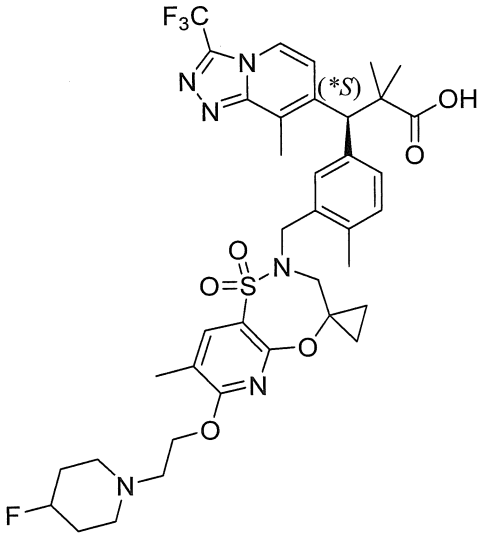
2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic (Ví dụ 618) được tách bằng SFC bất đối xứng (IC, pha động: 55 % CO_2, 45 % EtOH với 0,3 % *i*$PrNH_2$) để thu được hai đồng phân không đối quang. Đồng phân rửa giải thứ nhất (131 mg) đã được đặt ký hiệu (**S*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; m/z tìm được, 756,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,23 – 3,91 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,47 – 2,30 (m, 6H), 2,29 – 2,21 (m, 4H), 2,11 – 2,04 (m, 3H), 1,52 – 1,42 (m, 4H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,28 – 1,11 (m, 11H), 1,08 – 1,01 (m, 3H), 0,97 – 0,81 (m, 2H), 0,48 – 0,40 (m, 1H), 0,35 – 0,27 (m, 1H).

Ví dụ 660: Axit (**R*)-3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Đồng phân rửa giải thứ hai (153 mg, 22 %) từ bước tách bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 659 đã được đặt ký hiệu (**R*): MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{41}H_{53}N_7O_5S$, 755,4; m/z tìm được, 756,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 6,41 – 6,37 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,22 – 3,91 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,45 – 2,28 (m, 6H), 2,27 – 2,21 (m, 4H), 2,10 – 1,99 (m, 3H), 1,50 – 1,34 (m, 6H), 1,24 – 1,10 (m, 14H), 0,90 – 0,85 (m, 2H), 0,43 – 0,27 (m, 2H).

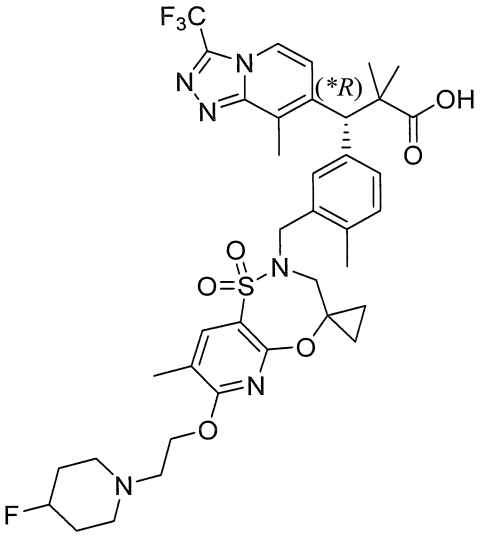
Ví dụ 661: Axit (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Bước A: Axit (*S)-Benzyl 3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat. 7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (430 mg, 1,12 mmol, Chất trung gian 202) được thêm vào dung dịch gồm (*S)-benzyl 3-(3-(chlorometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 203, 620 mg, 1,17 mmol), K_2CO_3 (618 mg, 4,47 mmol), và CH_3CN (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90 °C trong 16 giờ trước khi cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước (10 mL) và hỗn hợp được tách chiết bằng etyl axetat (3X). Việc tách chiết này dẫn đến một số phần được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat; 10:1 đến 0:1, gradien) để thu được hợp chất tiêu đề (700 mg, 68 %). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{45}H_{50}F_4N_6O_6S$ 878,3 m/z tìm được 879,5 $[M+H]^+$.

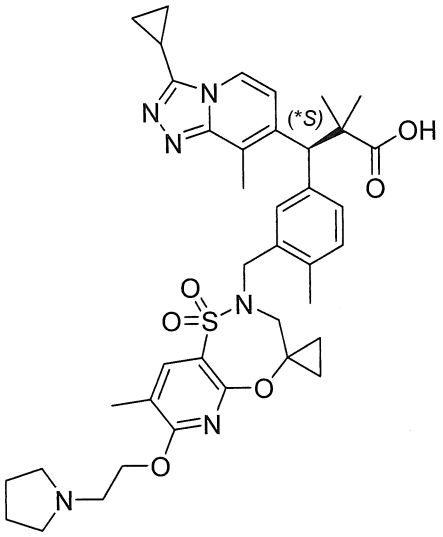
Bước B: Axit (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic. $LiOH•H_2O$ (335 mg, 7,98 mmol) được thêm vào dung dịch gồm (*S)-benzyl 3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (700 mg, 0,796 mmol), 1,4-đioxan (10 mL), và H_2O (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong lúc gia nhiệt ở 75 °C trong 12 giờ trước khi để nguội về nhiệt độ phòng và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với H_2O (5 mL) pH được điều chỉnh đến 6 - 7 bằng HCl chứa nước (1 M), và được tách chiết bằng etyl axetat (2X). Sự tách chiết này dẫn đến tạo thành một số phần được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (dung môi rửa giải: CH_3CN/H_2O với 0,225 % HCOOH; 28 % đến 58 % (thể tích/thể tích), gradien để thu được hợp chất tiêu đề (321 mg, 50 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$ 788,3 m/z tìm được 789,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,83 - 4,02 (m, 6H), 2,77 - 2,56 (m, 9H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,97 - 1,60 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 2H), 0,59 - 0,35 (m, 2H).

Ví dụ 662: Axit (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (350 mg, 62 %) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 661 trong đó (*R)-benzyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat (Chất trung gian 204) was used instead of (*S)-benzyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoat trong Bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$ 788,3 m/z tìm được 789,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,28 - 7,04 (m, 4H), 4,85 - 4,56 (m, 2H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,24 - 4,00 (m, 2H), 3,22 - 2,92 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 8H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 - 1,67 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,99 - 0,84 (m, 2H), 0,60 - 0,39 (m, 2H).

Ví dụ 663: Axit (*S)-3-(3-(xyclopropyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



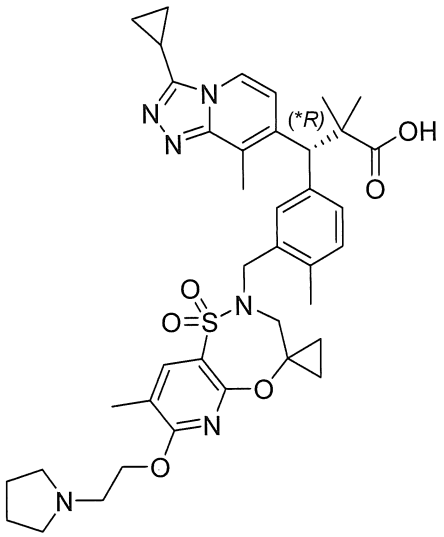
Bước A: Benzyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat. $SOCl_2$ (0,3 mL, 4 mmol) được thêm vào dung dịch gồm benzyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (Chất trung gian 199, 400 mg, 0,827 mmol) và điclometan (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (415 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ 502,05; m/z tìm được, 502,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (br s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 - 1,38 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 - 1,18 (m, 3H).

Bước B: Benzyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Benzyl (*S)-3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetylpropanoat (415 mg, 0,827 mmol), 8'-metyl-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2',3'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin] 1',1'-đioxit (Chất trung gian 137, 321 mg, 0,908 mmol), K_2CO_3 (343 mg, 2,48 mmol) và aXetonitril (20 mL) được kết hợp và hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở 80 °C. Sau thời gian này, huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng axetonitril (5 x 3 mL). Phần lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo

ra hợp chất tiêu đề (677 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{46}H_{54}N_6O_6S$ 819,02; m/z tìm được, 819,5 $[M+H]^+$.

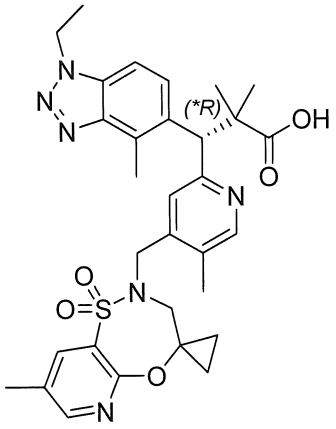
Bước C: Axit (*S)-3-(3-(xyclopropyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic. Benzyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoat (677 mg, 0,827 mmol), MeOH (20 mL), và Pd/C ướt (100 mg, 10 khối lượng %) được thêm vào kết hợp và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau thời gian này, huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (5 mL x 3). Phần lọc được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm, được kết hợp với lô cùng hợp chất khác, và được tinh chế bằng HPLC axit điều chế (cột Xtimate C18, 150 mm x 25 mm x 5 µm (dung môi rửa giải: 25-55 % CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH) để tạo hợp chất tiêu đề (343,6 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}N_6O_6S$ 728,90; m/z tìm được, 729,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,55 - 3,53 (m, 4H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 2H), 1,01 - 0,86 (m, 4H), 0,63 - 0,37 (m, 4H).

Ví dụ 664: Axit (*R)-3-(3-(xyclopropyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề (326,1 mg) được điều chế bằng các điều kiện tương tự như mô tả trong Ví dụ 663 trong đó benzyl (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat. (Chất trung gian 200) được sử dụng thay cho benzyl (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(hyđroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoat và hợp chất cuối cùng được tinh chế HPLC axit điều chế (Boston Green ODS, cột 150 mm x 30 mm x 5 µm, dung môi rửa giải: 25-55 % CH_3CN và H_2O với 0,225 % HCOOH). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{39}H_{48}N_6O_6S$ 728,90; m/z tìm được, 729,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 4,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 2,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,33 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,70 (s, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,08 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 1,03 - 0,91 (m, 4H), 0,67 - 0,44 (m, 4H).

Ví dụ 665: Axit (*R)-3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic.



Hợp chất tiêu đề được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,2; m/z tìm được, 605,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H),8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,66 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 -0,81 (m, 2H), 0,67 - 0,51 (m, 2H).

Xét nghiệm sinh học.

Hiệu lực liên kết được đánh đánh giá bằng xét nghiệm ThermoFluor® và hoạt tính dựa trên tế bào trong tế bào HEK là các đánh giá sử dụng xét nghiệm ARE.

Xét nghiệm ARE tận dụng dòng tế bào chỉ thị luciferase, trong đó tín hiệu tỷ lệ với sự kích hoạt NrF2 của ARE. Dòng tế bào có bán trên thị trường từ hãng Promega và được điều chế bằng cách chuyển nhiễm ổn định các tế bào HEK293 với một vectơ (pGL4.11) có chứa thượng nguồn yếu tố đáp ứng ARE của một vùng khởi động tối thiểu. Vùng khởi động điều khiển biểu hiện gen luciferase đom đóm luc2. Sau khi liên kết KEAP1-Nrf2 bị hợp chất làm gián đoạn, Nrf2 chuyển vào nhân, nơi nó liên kết với ARE và kích hoạt phiên mã luciferase.

Vật liệu được sử dụng trong xét nghiệm ARE này là: Dòng tế bào HEK293 ARE-luc2P đáp ứng Glo và hệ thống xét nghiệm Luciferase One-Glo được mua từ hãng Promega (Madison, WI). Môi trường Dulbecco's Modified Eagle ((DMEM), nồng độ glucoza thấp, GlutaMAX, pyruvat), huyết thanh thai bò (được chứng nhận, bất hoạt do nhiệt), hygromyxin B, dung dịch muối đệm phosphat Dulbecco từ hãng Life Technologies (Grand Island, NY). Penicillin, dung dịch streptomyxin (100x) và 0,05 % trypsin-EDTA được mua từ hãng Corning (Manassas, VA). DMSO được mua từ hãng EMD Millipore.

Quy trình xét nghiệm ARE như sau: (DMEM + 10 % FBS, 200 µg/mL hygromyxin B, p-s) hợp dòng từ 20 đến 90 % bằng cách phân chia một tuần hai lần. Một ngày trước xét nghiệm, tế bào được trypsin hóa, đếm và xác định tổng số tế bào có thể sống sót và được tái huyền phù trong môi trường xét nghiệm (DMEM + 10 % FBS, p-s) ở 250,000 tế bào/mL. Năm nghìn tế bào trên mỗi giếng được mạ trong đĩa nuôi cấy mô màu trắng đục, được phủ PDL (Greiner 781201-906) with 100 % DMSO. 100 % DMSO được sử dụng làm đối chứng thấp. Mỗi đĩa có chứa một chuỗi các liều 11 điểm của hợp chất đối chứng. Các hợp chất được chấm thành các điểm trên đĩa trung gian (đĩa Greiner # 781280 đáy chữ V, 384 giếng) bằng cách sử dụng dụng cụ phân tán âm thanh Echo (Labscyte San Jose, CA). Kích thước điểm là 240 nL.

Vào ngày thực hiện xét nghiệm, 60 mL mỗi giếng của môi trường xét nghiệm được thêm vào đĩa đã được chấm hợp chất trước đó để tạo 2X lượng hợp chất sử dụng Combi (Thermo Waltham, MA). Hợp chất và môi trường được trộn trên trên Janus và 20 mL lượng hợp chất 2x được thêm vào đĩa tế bào đã có chứa sẵn 20 mL môi trường xét nghiệm từ đĩa tế bào. Liều hợp chất cao nhất (cuối cùng) thường là 20 hoặc 2 mM và nồng độ DMSO cuối cùng là 0,2 %. Các đĩa được trả lại tủ ủ nuôi cấy mô trong 24 giờ.

Ngày hôm sau, hoạt tính luciferase được đo theo quy trình của nhà sản xuất đối với thuốc thử luciferase One-Glo. Các đĩa được lấy ra khỏi tủ ủ và để cân bằng về nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bốn mươi microlít thuốc thử One-Glo (đã cân bằng với nhiệt độ phòng) được thêm vào mỗi giếng bằng cách sử dụng Combi. Các đĩa được trộn trên máy lắc tròn trong 3 phút. Sự phát quang được đọc trên thiết bị đọc đa đĩa BMG Pherastar (Cary, NC) bằng cách sử dụng quy trình phát quang (khoảng thời gian 1 giây).

Dữ liều về đáp ứng-liều được phân tích trong máy quét Genedata Screener sử dụng mô hình hồi quy phi tuyến tính 4 PL. Số lượng phát quang thô cũng như các giá trị chuẩn hóa được sử dụng để phân tích dữ liệu.

Kết quả đối với các hợp chất được thử nghiệm trong xét nghiệm ARE được trình bày trong Bảng 4 dưới dạng kết quả trung bình thu được.

ThermoFluor® là một xét nghiệm dựa trên huỳnh quang (Tf) để ước tính các ái lực liên kết của phối tử bằng cách đo ảnh hưởng của phối tử đối với độ ổn định nhiệt của protein (Pantoliano, M. W., *và cộng sự*, J. Biomol. Screen 2010, 6, 429-40.). Phương pháp này có thể áp dụng rộng rãi cho nhiều hệ thống khác nhau và khá chặt chẽ về mặt diễn giải lý thuyết nhờ sử dụng phép định lượng hằng số liên kết cân bằng (K_D).

Trong thí nghiệm ThermoFluor® trong đó độ bền của protein được theo dõi khi tăng dần nhiệt độ, phối tử liên kết cân bằng khiến thời điểm chính giữa của quá trình chuyển tiếp tháo xoắn (T_m) diễn ra ở nhiệt độ cao hơn. Sự thay đổi điểm nóng chảy được mô tả là ΔT_m tỷ lệ với nồng độ và ái lực của phối tử. Hiệu lực của hợp chất có thể được so sánh như thứ tự xếp hạng các giá trị ΔT_m ở một nồng độ hợp chất duy nhất hoặc theo giá trị K_D, được ước tính từ các đường cong đáp ứng nồng độ.

Chi tiết của Cấu trúc thí nghiệm ThermoFluor® KEAP1 KELCH như sau: Miền Kelch của KEAP 1 người (321-624 aa) được sử dụng trong xét nghiệm. Protein được biểu hiện trong *E. coli* với nhãn 6His được tách ra trước khi tiếp nhận để sử dụng.

Các thí nghiệm ThermoFluor® được thực hiện bằng cách sử dụng các dụng cụ thuộc quyền sở hữu của công ty Janssen Research and Discovery, L.L.C. thông qua việc công ty này mua lại 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 1,8-ANS (Invitrogen) được sử dụng làm thuốc nhuộm huỳnh quang. Các dung dịch protein (KEAP Kelch) và hợp chất được chiết vào các đĩa khay vi thể PCR polypropylen 384 giếng đen (Abgene) và được tráng bằng dầu silicon (1 µL, Fluka, loại DC 200) để tránh bay hơi.

Các giếng tham chiếu chứa KEAP Kelch không có hợp chất và các điều kiện xét nghiệm như sau: 1,1 µM (0,037 mg/mL) KEAP Kelch, 80 µM 1,8-ANS, 25 mM PIPES, pH 7,0, 100 mM NaCl, 0,002 % Tween-20.

Ái lực liên kết được ước tính như mô tả trước đây (Matulis, D. *và cộng sự*, Biochemistry (Hóa sinh) 2005, 44, 5258-66) sử dụng thông số nhiệt động về tháo cuộn xoắn protein được liệt kê dưới đây.

$\Delta H_{(Tm)}$ = 50 kcal/mol

$\Delta C_{p(Tm)}$ = 4 kcal/mol

KEAP Kelch tham chiếu T_m: 49,5 +/- 0,4

Dữ liệu của xét nghiệm ThermoFluor được trình bày trong Bảng 4 dưới dạng giá trị trung bình của các kết quả thu được.

Bảng 4 Dữ liệu liên kết ThermoFluor và xét nghiệm dựa trên tế bào ARE

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
1	0,042	35
2	0,162	180

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
3	0,041	35
4	0,24	79

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
36	<1	15,2
37	<1	25,7
38	<1	7,2
39	4250	1260
40	NT	NT
41	<1	46
42	7540	3460
43	NT	NT
44	<1	54,3
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
77	0,42	15,7
78	NT	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	>20.000
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
98	*	16
99	<1	5,8
100	<1	13,3
101	<1	577,2
102	<1	695,8
103	1,6	9132
104	NT	NT
105	16	14.427
106	21	>20.000
107	<1	259,1
108	<1	405,9
109	*	128
110	<1	485,3
111	<1	588,2
112	<1	1312
113	NT	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	19.372
121	<1	156,6
122	8930	12.990
123	<1	28,9
124	<1	28,8
125	<1	140,5
126	<1	6
127	<1	11,8
128	<1	307,6

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
129	<1	6,8
130	*	54,8
131	*	1,6
132	*	NT
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
160	<1	19.000
161	2,8	15.890
162	<1	2440
163	<1	2.750
164	2,3	11.170
165	<1	1.490
166	<1	7.020
167	<1	1.140
168	<1	480
169	1,2	5.910
170	<1	110
171	<1	88
172	<1	19
173	4	540
174	<1	15
175	<1	5,3
176	<1	31
177	49	1.390
178	30	440
179	58	2.040
180	190	2.880
181	110	1.110
182	180	1.390
183	1,6	370
184	1,4	130
185	12	2.720
186	*	47
187	<1	550
188	<1	17
189	<1	11
190	<1	57

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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	>20.000
202	*	13
203	*	150
204	*	5,9
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
222	14	350
223	190	5.460
224	*	20
225	*	5
226	6	160
227	<1	22
228	<1	10
229	17.000	2.430
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
315	287,1	147,8
316	*	1,3
317	<1	1,9
318	1990	598,3
319	NT	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
333	1715	3984,7
334	<1	5,2
335	2436	4622,7
336	*	1831,9
337	>10.000	>19,9986
338	<1	13,1
339	80.186	6319,8
340	1,24	629,1
341	18758	>19.9986
342	<1	5,6
343	32195	1573,6
344	*	4928,3
345	>10.000	>19.9986

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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	NT	NT
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
432	<1	102,66
433	*	237,14
434	1,51496	3869,90
435	118,632	20.000
436	<1	2228,44
437	1,83992	4375,22
438	233,722	20.000
439	1,25603	2441,18
440	<1	713,51
441	60,3393	20.000

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
442	<1	553,35
443	<1	1104,84
444	21,2961	20.000
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
504	*	7,22
505	NT	NT
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
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

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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	NT	20.000
547	602,28	9642,73
548	260,44	2741,58
549	84566,80	20.000
551	452,90	20.000
552	150,00	20.000
553	769,31	20.000
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
561	52,53	258,29
562	14,80	2487,14
563	20,96	20.000
564	322,70	20.000
565	59,42	20.000
566	*	6,81

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
567	*	2,60
568	*	191,87
569	*	1371,51
570	<1	1117,12
571	5849,25	20.000
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	NT	0,00
579	<1	27,77
580	1640,97	3238,92
581	NT	0,00
582	<1	1,43
583	1614,73	765,77
584	<1	477,97
585	<1	252,81
586	6381,17	20.000
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
593	<1	89,74
594	<1	3,30
595	4,28	139,16
596	<1	3,08
597	<1	2,79

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
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	20.000
607	1363,33	7617,28
608	<1	9,12
609	634,02	20.000
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	NT	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
625	<1	70,62
626	2979,89	229,14
627	<1	1,35
628	15428	>20.000

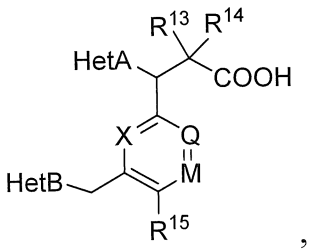
Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
629	131432	>20,000
630	3,81	81,85
631	1,08	76,75
632	21227,6	18071,70
633	2261	1751,86
634	<1	9,53
635	1190,42	3594,18
636	<1	40,23
637	*	615,46
638	<1	20,10
639	1823,48	5170,11
640	<1	73,88
641	*	2294,03
642	<1	36,60
643	2418,8	9783,63
644	<1	51,69
645	<1	1,50
646	*	66,68
647	<1	11,61
648	*	1352,07
649	1450,11	4746,79
650	<1	4,36
651	NT	NT
652	NT	NT
653	NT	NT
654	*	6884,94
655	<1	138,01
656	*	3592,53
657	<1	74,99
658	1213,67	6053,41
659	<1	NT

Ví dụ số	Tf Kd (nM)	Xét nghiệm ARE (nM)
660	681,40	234,53
661	<1	NT
662	568,20	308,04
663	<1	57,5
664	1840	>20.000
665	180	497,00

* đường cong đáp ứng không điển hình, ái lực liên kết không được báo cáo, NT nghĩa là hợp chất không được thử nghiệm trong xét nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó



(I)

trong đó,

X là CH hoặc N;

Q là CH hoặc N;

M là CH hoặc N;

trong đó

khi X là N, mỗi chất Q và M là CH;

khi Q là N, mỗi chất X và M là CH; và

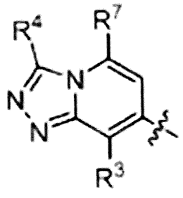
khi M là N, mỗi chất X và Q là CH;

R^{15} là CH_3 hoặc Cl;

R^{13} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{14} là H, F hoặc C_1-C_4alkyl;

HetA là



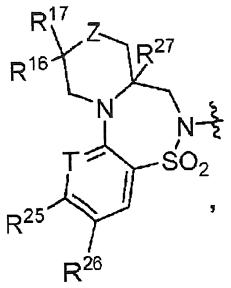
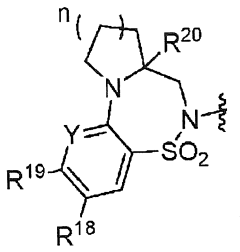
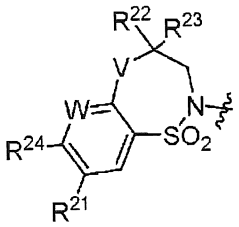
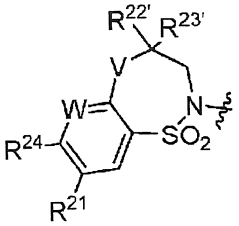
trong đó,

R^3 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^4 chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4alkyl, C_1-C_4perhaloalkyl và C_3-C_4xycloalkyl;

R^7 là H hoặc C_1-C_4alkyl;

HetB được chọn từ nhóm bao gồm:

 ,  ,  và  ,

trong đó,

Z được chọn từ nhóm bao gồm O, CH_2, NH và $N(CH_3)$;

T là CH hoặc N;

Y là CH hoặc N;

W là CH hoặc N;

V là O hoặc $N(CH_3)$;

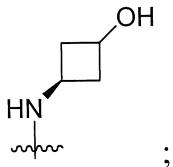
R^{16} là H hoặc F;

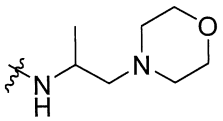
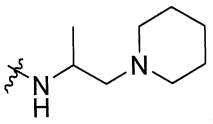
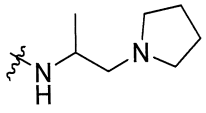
R^{17} là H hoặc F;

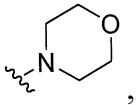
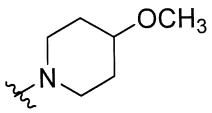
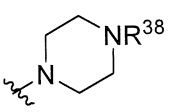
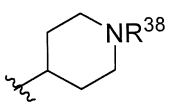
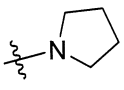
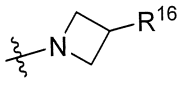
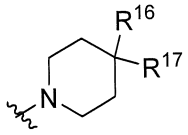
n bằng 0, 1, hoặc 2;

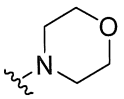
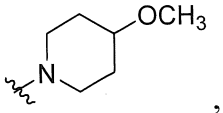
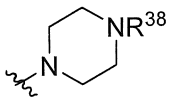
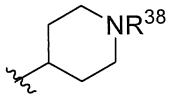
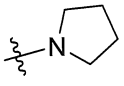
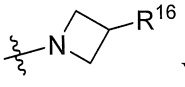
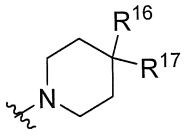
R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, $C(O)NH_2$, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{19} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

$N(R^{38})C_1$-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;

 ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay bằng một hoặc hai chất thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

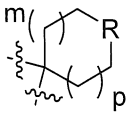
-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay bằng một hoặc hai chất thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn bằng chất thế được chọn từ nhóm bao gồm-C(O)NHCH_2CH_2OH, -C(O)NH$CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 và OH;

R^{20} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{21} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành

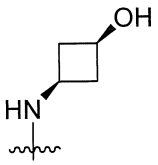
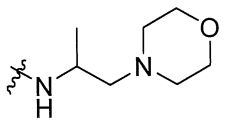
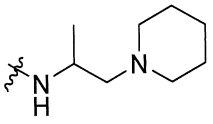
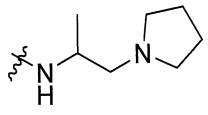
(a) gốc  , trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, NR^{38} và O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1; hoặc

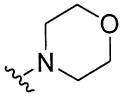
(b) gốc  ;

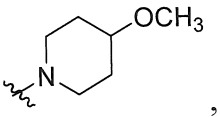
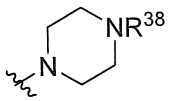
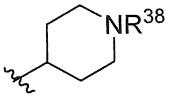
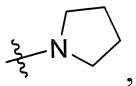
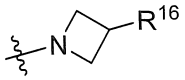
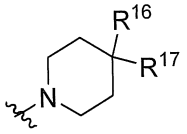
$R^{22'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl, và

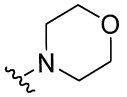
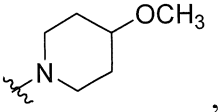
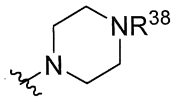
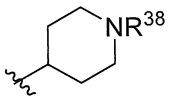
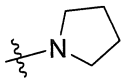
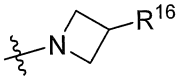
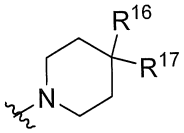
$R^{23'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_4alkyl và C_3-C_4cycloalkyl;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; C(O)NH_2;

C(O)(NH)C_3-C_4xycloalkyl; N(R^{38})C_1-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl;  ;  ;  ;  ; OC_1-C_6alkyl;

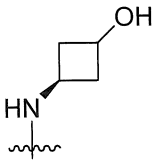
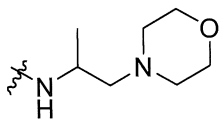
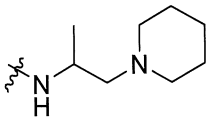
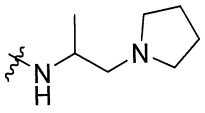
OC_1-C_6alkyl được thay bằng một hoặc hai chất thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl;  ,

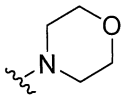
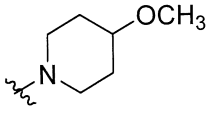
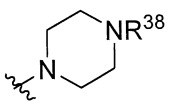
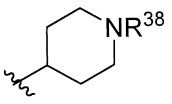
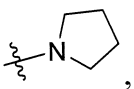
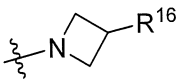
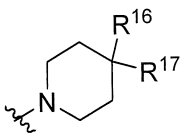





và

;

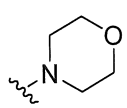
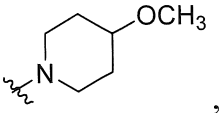
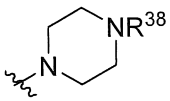
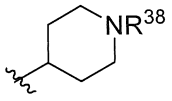
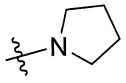
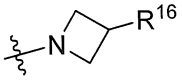
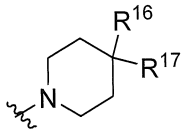
-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl, 

,




và

; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn bằng chất thế được chọn từ nhóm bao gồm-C(O)$NHCH_2CH_2OH$, -C(O)$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 và OH;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm H; CN; halo; C(O)NH_2;

N(R^{38})C_1-C_6alkyl; C_1-C_4alkyl; C_1-C_4perhaloalkyl; 
;

;

;

; OC_1-C_6alkyl;

OC_1-C_6alkyl được thay bằng một hoặc hai chất thế được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl, 
,





và

;

-N(R^{38})C_1-C_6alkyl được thay thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, -OCH_3, -N(R^{36})R^{37}, C_1-C_4alkyl,  ,  ,  ,  ,  ,  và  ; và

C_1-C_4alkyl được thay thế đơn bằng chất thế được chọn từ nhóm bao gồm-C(O)NHCH_2CH_2OH, -C(O)NH$CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 và OH;

R^{26} được chọn từ nhóm bao gồm H, -CN, halo, C_1-C_4alkyl và C_1-C_4perhaloalkyl;

R^{27} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{36} và R^{37} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_1-C_4alkyl;

R^{38} là H hoặc C_1-C_4alkyl.

2. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 1, trong đó:

a) R^4 là C_1-C_4alkyl hoặc C_1-C_4perhaloalkyl; hoặc

b) R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl; hoặc

c) R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl; hoặc

d) R^4 là CF_3; hoặc

e) R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_4alkyl và R^7 là H; hoặc

f) R^4 là C_1-C_4perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_4alkyl và R^7 là H; hoặc

g) R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl, R^3 là C_1-C_2alkyl và R^7 là H; hoặc

h) R^4 là C_1-C_2perhaloalkyl, R^3 là CH_3 và R^7 là H; hoặc

i) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3 và R^7 là H.

3. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 1, trong đó:

a) X là N; hoặc

b) X là CH; hoặc

c) R^{15} là CH_3; hoặc

d) R^{15} là Cl; hoặc

e) R^{13} là CH_3; hoặc

f) R^{13} là CH_3 và R^{14} là H; hoặc

g) R^{13} là CH_3 và R^{14} là CH_3; hoặc

h) R^{13} là H và R^{14} là H.

4. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 1, trong đó:

a) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H và X là N; hoặc

b) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N và R^{15} là CH_3; hoặc

c) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N, R^{15} là CH_3, R^{13} là H và R^{14} là H;

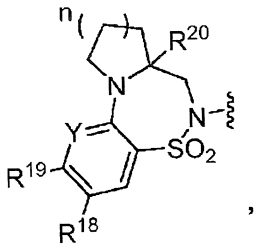
d) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là N, R^{15} là CH_3, R^{13} là CH_3 và R^{14} là CH_3; hoặc

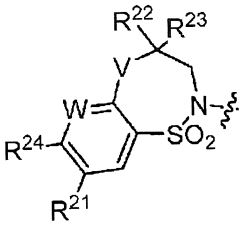
e) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H và X là CH; hoặc

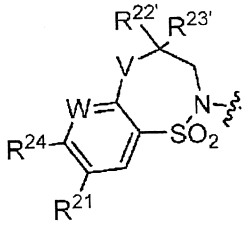
f) R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, và R^{15} là Cl.

5. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 1, trong đó HetB là:

a) được chọn từ nhóm bao gồm

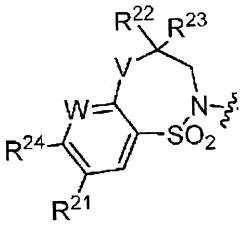


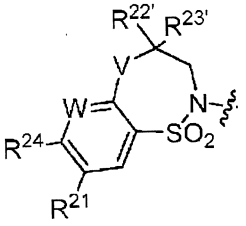
,


và


; hoặc

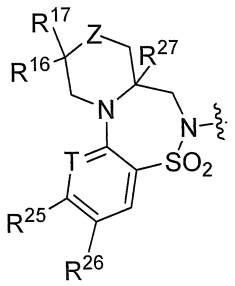
b) được chọn từ nhóm bao gồm



và


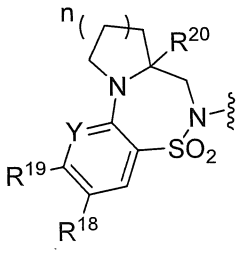
; hoặc

c)



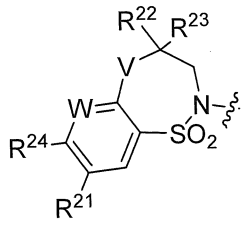
; hoặc

d)



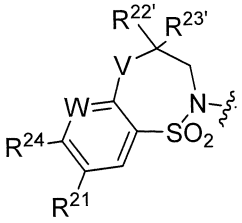
; hoặc

e)



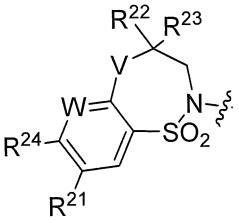
; hoặc

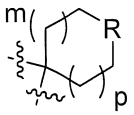
f)



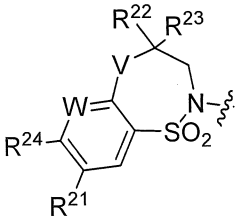
; hoặc

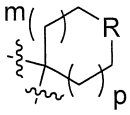
g)



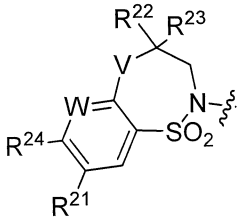
, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là CH_2 hoặc O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1; hoặc

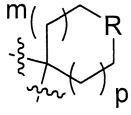
h)



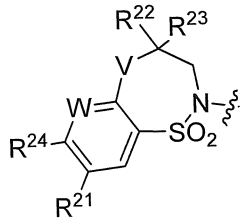
, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1; hoặc

i)

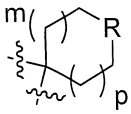


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 0 hoặc 1, và p là 1; hoặc

j)

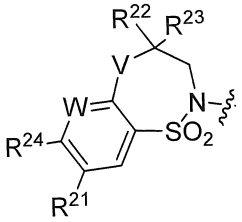


, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành

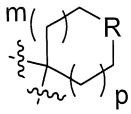


gốc , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là C_1-C_4alkyl, và R^{14} là C_1-C_4alkyl; hoặc

k)

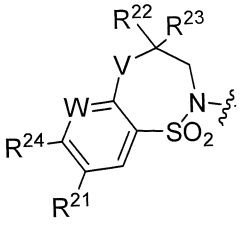
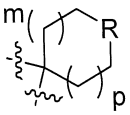


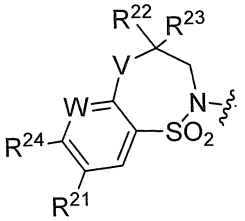
, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành

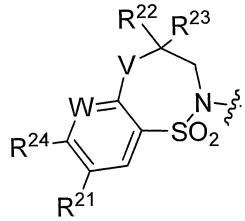
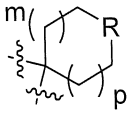
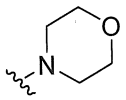


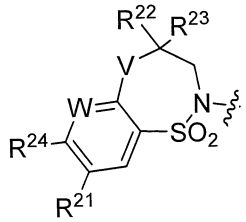
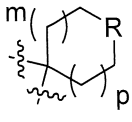
gốc , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3.

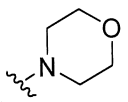
6. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 1, trong đó:

a) HetB là  , R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3; hoặc

b) HetB là  , R^4 là CHF_2, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, Q là CH, M là CH, W là N, R^{24} là H, R^{21} là CH_3, R^{15} là CH_3, R^{13} là CH_3, R^{14} là CH_3, và R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  ; hoặc

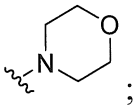
c) HetB là  , R^4 là CF_3, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23} đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, R^{14} là CH_3 và R^{24} là OC_2-C_4alkyl hoặc OC_2-C_4alkyl được thay thế bằng  ; hoặc

d) HetB là  , R^4 là xyclopropyl, R^3 là CH_3, R^7 là H, X là CH, Q là CH, M là CH, R^{15} là CH_3, R^{22} và R^{23}đi cùng với cacbon gắn với chúng để tạo thành gốc  , trong đó R là O, m là 1, p là 1, R^{13} là CH_3, và R^{14} là CH_3; hoặc

e) R^{24} là OC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất -OH, -$N(R^{36})R^{37}$ và  ; hoặc

f) R^{24} là NHC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất OH và CH_3; hoặc

j) R^{24} là C_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất $C(O)NHCH_2CH_2OH$ và OH; hoặc

h) R^{25} là OC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất -OH, -$N(R^{36})R^{37}$ và  ; hoặc

i) R^{25} là NHC_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất OH và CH_3; hoặc

j) R^{25} là C_1-C_4alkyl được thay thế bằng một trong hai hợp chất $C(O)NHCH_2CH_2OH$ và OH.

7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7’-(3-hyđroxypropoxy)-1’,1’-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2’-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*) 3-(3-((7’-(3-hyđroxypropoxy)-1’,1’-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2’-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*) 3-(3-((7’-(3-hyđroxypropoxy)-1’,1’-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2’-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxyetyl)amino-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)amino-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-Metoxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxypropyl)(metyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-Metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(Butylamino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8’-metyl-1’,1’-đioxiđo-3-(3-((7’-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8’-metyl-1’,1’-đioxiđo-7’-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((7’-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1’,1’-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2’,3’-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(t*rifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3**S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-4-etyl-8-metyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S*)-5,5--đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-Aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(2-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*R*,3*R*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*R*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*S*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-4-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-Metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo [2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-2,2-đifloro-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*S)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(6-(((S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*R*)-3-(6-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (3*S*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (2*S*,3*R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

axit (2*R*,3*R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (2*S*,3**R*)-3-(3-(triflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-

tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-2,2-dimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-2,2-dimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-2,2-dimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (**S*)-3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (**R*)-3-(3-(diflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (*R*/*S*)-2,2-dimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyridin-3-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-dimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,4'-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyridin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-floazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-

yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-

2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

8. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 7, trong đó, hợp chất này:

a) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

b) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

c) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

d) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

e) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

f) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

9. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 7, trong đó hợp chất là:

a) axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó; hoặc

b) axit (*S*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó; hoặc

c) axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó; hoặc

d) axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 7, trong đó, hợp chất này:

a) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

b) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*R) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

c) được chọn từ nhóm bao gồm

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimety-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(**R*) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc

d) được chọn từ nhóm bao gồm

axit (**S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic; và

các muối dược dụng và tổ hợp bất kỳ của chúng.

11. Hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo điểm 7, trong đó, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8’-metyl-1’,1’-đioxiđo-7’-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

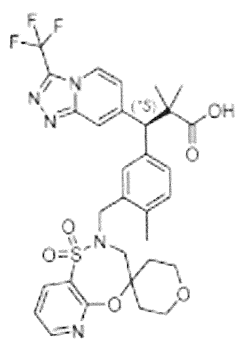
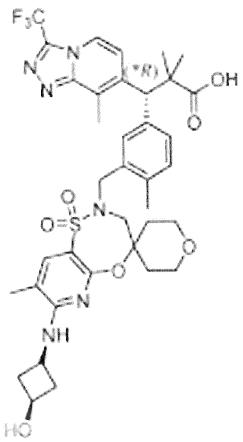
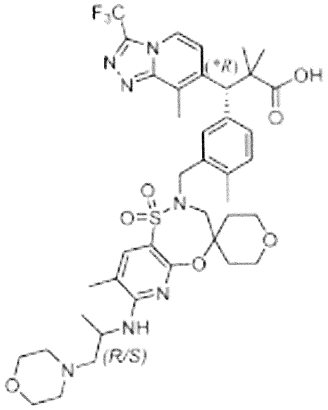
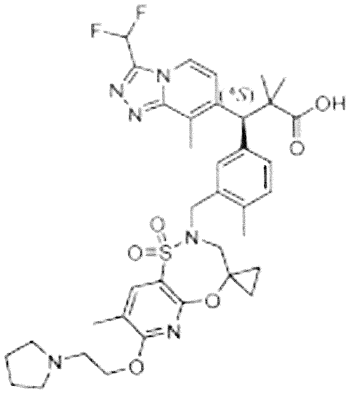
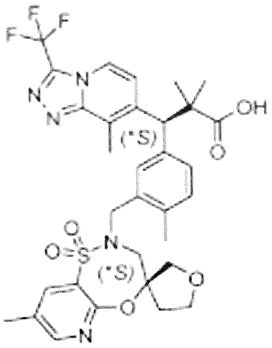
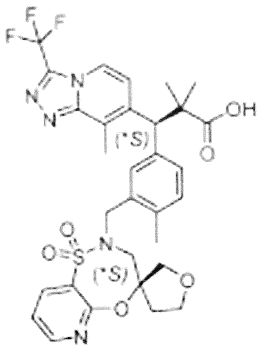
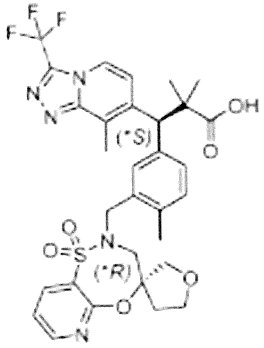
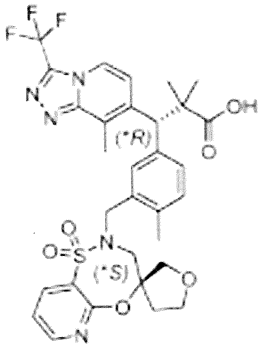
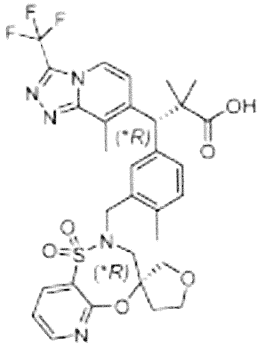
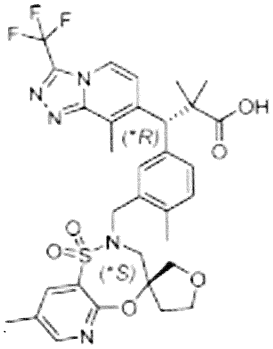
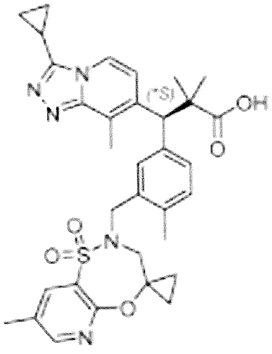
axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8’-metyl-1’,1’-đioxiđo-7’-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4’-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2’(3’*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

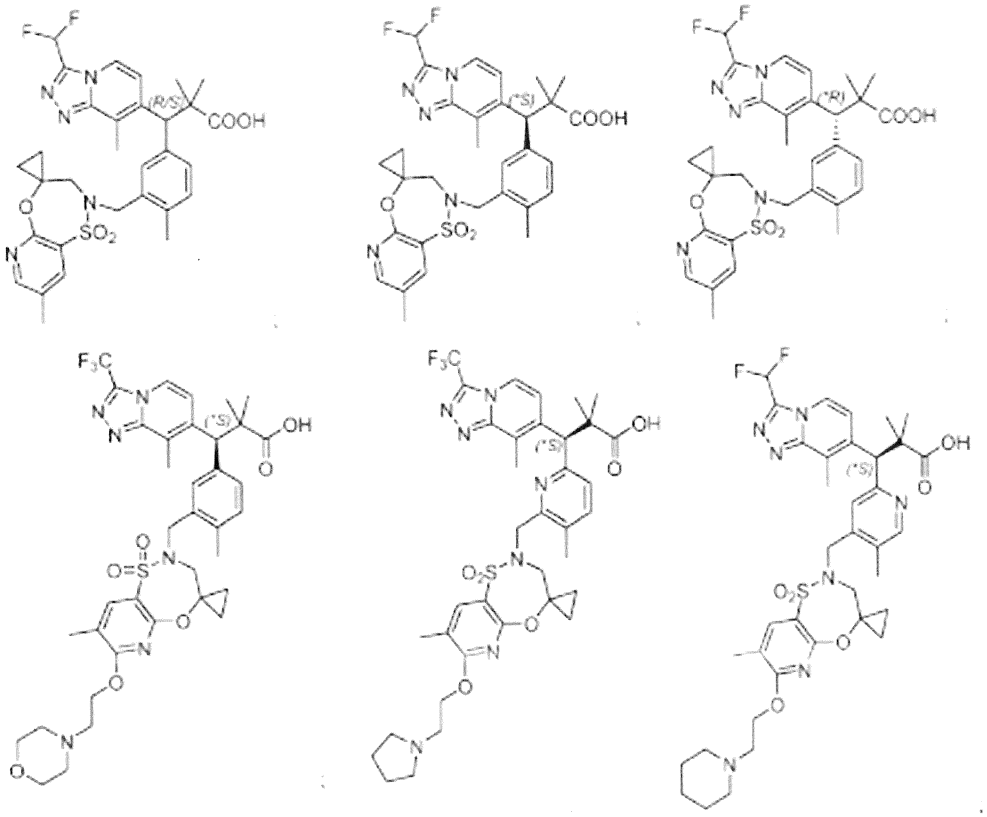
axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-

yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic; và

muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



và muối dược dụng của nó.

13. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số hợp chất theo điểm 1, để sử dụng trong việc điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, chứng rối loạn hoặc một tình trạng y khoa liên kết với sự tương tác KEAP1-Nrf2, trong đó căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm MS, PD, AD, ALS, CKD, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp tính, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm và bệnh cơ tim do đái tháo đường, COPD, hen suyễn, xơ phổi, khí phế thũng do khói thuốc lá, IBD, CD, UC, bệnh vẩy nến, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs, viêm màng bồ đào, đái tháo đường tuýp 1, đái tháo đường tuýp 2, kháng insulin, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp tính, tiền sản giật, say núi cấp tính, viêm da và tác dụng tại chỗ của bức xạ, ức chế miễn dịch do tiếp xúc với bức xạ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan siêu vi, xơ gan và bệnh gan do độc tố như bệnh gan do axetaminophen.

14. Dược phẩm để sử dụng trong việc điều trị đối tượng đang mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng y khoa liên kết với sự tương tác

KEAP1-Nrf2, bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)- 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-mety-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R) 3-(3-((7'-(3-hyđroxypropoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl-2,2'-đimetyl-3-(8-metyl-3-triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(4-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-đioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-xyclopropan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl]-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-đioxiđospiro(xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxyetyl)amino-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-((2-hyđroxypropyl)amino-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1.4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđinn-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-hyđroxy-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-xyano-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-((3-Metoxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxypropyl)(metyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(-3-((7'-((3-Metoxypropoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(-3-((7'-((3-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-metyl-((7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-((2-(piperiđin-1-yl)etyl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(Butylamino)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((7'-((3-hyđroxypropyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((7'-(((S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((7'-(((S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((7'-(((1*s*,3*S*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-3-(3-((7'-(((*S)-4-hyđroxybutan-2-yl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hyđroxyetyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (3**R*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (3**S*)-3-(5,8-đimetyl-3)-(triflometyl)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-

yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-9-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-pyrazino[2,1-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(t*rifluorometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-metyl-3-((5'-metyl-1',1'-đioxiđo-5'*H*-spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-8-metyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-3-(triflometyl)-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-xyano-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-carbamoyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S*)-5,5--đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđrobenzo[*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-etyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9-tetrahyđro-6*H*-azeto[2,1-*d*]pyriđo[2,3-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-benzo[*f*]pyriđo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[piperiđin-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-Aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxy)etyl)amino)-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(2-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)etoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(((1*R*,3*R*)-3-hyđroxyxyclobutyl)amino)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*R*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((*S*-1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(((1-morpholinopropan-2-yl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-((2-morpholinoetyl)amino)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-4-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

(*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-Metoxypiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo [2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-8'-metyl-1',1'-đioxiđo-4,5-đihyđro-2*H*-spiro[furan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7*a*,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-*f*]pyrolo[2,1-*d*][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(trifloromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3S*)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(((*R)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-(((*S)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(3-((4,4-đimetyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-2,2-đifloro-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((**S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-10,10-đifloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7a,8,10,11-tetrahyđro-[1,4]oxazino[3,4-d]pyriđo[2,3-f][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-4-etyl-1,1-đioxiđo-3,4-đihyđro-2*H*-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit -3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-7a-metyl-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(6-((1,1-đioxiđospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*S)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit 3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-(((*R)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit 3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(6-(((**S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((**R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(6-(((S)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*R*)-3-(6-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2-metyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*S*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-(((*R*)-3-floro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (3*S*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (3*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*R*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(8-etyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-(((*S*)-3-metyl-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(6-((3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(6-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-cloro-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8-floro-1,1-đioxiđo-2',3',5',6'-tetrahyđrospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,4'-pyran]-2(3*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((8'-floro-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(4-metyl-3-((7'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7a,8,9,10-tetrahyđropyriđo[2,3-f]pyrolo[2,1-d][1,2,5]tiađiazepin-6(7*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (2*S*,3*R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic.

axit (2*R*,3*R*)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

(*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanamit;

axit 3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((8'-carbamoyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (2*S*,3**R*)-3-(3-(triflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2-metylpropanoic;

axit (*R*/*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*/*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R/S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-((1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R/S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-

tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(3-((7'-metoxy-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(6-metyl-5-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-3-yl)propanoic;

axit (*R*/*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-floazetiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-7'-(2-morpholinoetoxy)-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-((1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*) 2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*S*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(((*R*)-1-(piperiđin-1-yl)propan-2-yl)amino)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-

yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-xyclobutylamino-3-oxopropyl)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-hyđroxyetoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hyđroxypropoxy)propoxy)-1',1'-đioxiđo-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyra*n*-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(6-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-5-metylpyriđin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(3-((1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetylpropanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[oxetan-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[azetiđin-3,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-

yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-4-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(piperiđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(3-(đifloromethyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**S*)-3-(3-(điflometyl)-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(5-metyl-6-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)-2,3,5,6-tetrahyđrospiro[pyran-4,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)pyriđin-2-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-(((**R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (**R*)-3-(5-(((**S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-

2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-(((*R*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7*a*,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(5-(((*S*)-3-xyano-5,5-đioxiđo-7,7a,8,9,10,11-hexahyđro-6*H*-đipyriđo[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiađiazepin-6-yl)metyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*R*)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-b][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-yl)metyl)phenyl)-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyriđin-7-yl)propanoic

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-flopiperiđin-1-yl)etoxy)-8'-metyl-1',1'-đioxiđospiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-đimetyl-3-(8-metyl-3-(triflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)propanoic;

axit (*S*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-xyclopropyl-8-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyriđin-7-yl)-2,2-đimetyl-3-(4-metyl-3-((8'-metyl-1',1'-đioxiđo-7'-(2-(pyroliđin-1-yl)etoxy)spiro[xyclopropan-1,4'-pyriđo[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

trong đó căn bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm MS, PD, AD, ALS, CKD, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng

huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp tính, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm và bệnh cơ tim do đái tháo đường, COPD, hen suyễn, xơ phổi, khí phế thũng do khói thuốc lá, IBD, CD, UC, bệnh vẩy nến, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs, viêm màng bồ đào, đái tháo đường tuýp 1, đái tháo đường tuýp 2, kháng insulin, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp tính, tiền sản giật, say núi cấp tính, viêm da và tác dụng tại chỗ của bức xạ, ức chế miễn dịch do tiếp xúc với bức xạ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan siêu vi, xơ gan và bệnh gan do độc tố như bệnh gan do axetaminophen.