(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 026**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2019 PCT/US2019/047015**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2020 WO20041169**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2019 E 19773579 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 3833662**

(54) Título: **Inhibidores de la interacción proteína-proteína entre KEAP1-Nrf2**

(30) Prioridad:

20.08.2018 US 201862719978 P
05.02.2019 US 201962801433 P
25.03.2019 US 201962823450 P
18.07.2019 US 201962875737 P
01.08.2019 US 201962881639 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2024

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

CHAI, WENYING;
HIRST, GAVIN C.;
KREUTTER, KEVIN D.;
KUMMER, DAVID A.;
MCCLURE, KELLY J.;
NISHIMURA, RACHEL T.;
SHIH, AMY Y.;
VENABLE, JENNIFER D.;
VENKATESAN, HARIHARAN;
WEI, JIANMEI y
BARBAY, J. KENT

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la interacción proteína-proteína entre KEAP1-Nrf2

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a ciertos compuestos de sultam, composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para prepararlos y métodos para usarlos, incluidos métodos para tratar estados patológicos, trastornos y afecciones asociados con la interacción KEAP1-Nrf2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Se ha demostrado que KEAP1 interactúa con Nrf2, un regulador de la respuesta antioxidante, que es importante para mejorar el estrés oxidativo. La activación de Nrf2 es deseable porque conduce a respuestas antioxidantes y antiinflamatorias coordinadas. Sin embargo, KEAP1 reprime la activación de Nrf2. Por tanto, existe interés en inhibir la interacción que tiene KEAP1 con Nrf2.

[0003] Con más detalle, el factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) es un factor de transcripción de cremallera de leucina básico que comprende siete dominios funcionales, Neh1 (homología Nrf2-ECH) a Neh7. Neh1 es un dominio CNC-bZIP que permite que Nrf2 interactúe con una pequeña proteína de fibrosarcoma musculoaponeurótico (Maf), otros compañeros de transcripción y ADN, mientras que Neh3, Neh4 y Neh5 se unen a otros coactivadores para mejorar la expresión del gen dirigido a Nrf2. Neh2 contiene dos motivos importantes conocidos como DLG y ETGE, que son esenciales para la interacción entre Nrf2 y su regulador negativo KEAP1 (proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch).

[0004] KEAP1 es un adaptador de sustrato para la ubiquitina ligasa E3 basada en cullina, que se une a Nrf2 en condiciones basales e inhibe la actividad transcripcional de Nrf2 mediante la ubiquitinación y la degradación proteasomal de Nrf2. Los dominios KELCH del homodímero KEAP1 se unen con los motivos ETGE y DLG del dominio Nrf2-Neh2 en el citosol. Bajo estrés oxidativo, la modificación con tiol de los residuos de cisteína de KEAP1 conduce a un cambio conformacional en KEAP1 y a la disociación de Nrf2 de KEAP1, lo que previene la ubiquitinación de Nrf2 y la degradación proteasomal. A continuación, Nrf2 se traslada al núcleo e induce respuestas antioxidantes uniéndose a ARE (elemento de respuesta antioxidante) en el promotor de genes antioxidantes. Más recientemente, se ha demostrado que Nrf2 se une a regiones promotoras de genes de citoquinas proinflamatorias (con o sin ARE) e inhibe el reclutamiento de ARN Pol II, lo que lleva a la inhibición de la expresión del gen de citoquinas. Además, Nrf2 regula negativamente la señalización de NF-kB, una vía implicada en la inflamación y la apoptosis. El estrés oxidativo y la inflamación son características comunes en muchas enfermedades. La vía de señalización Nrf2 desempeña un papel fundamental en las respuestas antioxidantes y antiinflamatorias al regular >600 genes, muchos de los cuales están asociados con enfermedades inmunes. Los datos preclínicos y clínicos han demostrado el potencial terapéutico de atacar la vía en enfermedades neuronales, renales, cardiovasculares, respiratorias, oculares, cutáneas e inflamatorias intestinales. Los activadores de Nrf2 también podrían ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades neuronales, incluida la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Mimoto, T. et al., Brain Research. 2012, 1446, 109-118) y la Ataxia de Friedreich.

[0005] En la clínica, el dimetilfumarato, una pequeña molécula covalente que puede activar Nrf2 (entre otros objetivos) mediante una modificación robusta de los residuos de cisteína en KEAP1, y que está aprobada en los EE. UU. para tratar la esclerosis múltiple (EM). Otra pequeña molécula que se dirige a la vía Nrf2 modificando covalentemente KEAP1, la bardoxolona metil, ha demostrado eficacia clínica en la enfermedad renal crónica (ERC) (Aleksunes, LM, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 335, 2-12), aunque los ensayos de fase III fueron finalizados debido a eventos adversos. (Chin, MP, et al., Am. J. Nefrol. 2014, 39, 499-508). Cada vez hay más evidencia que respalda el papel de la vía ARE KEAP1-Nrf2 en la regulación de procesos fisiológicos que sirven para inhibir el desarrollo y la progresión de múltiples enfermedades que afectan al riñón (Shelton, L. M., et al., Kidney International 2013, 84, 1090-1095).

[0006] A pesar de la finalización de la bardoxolona metil para los ensayos de fase III de ERC, este fármaco tiene ensayos clínicos en curso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar ≤https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036970>, consultado el 1 de noviembre. 20, 2017. La activación de Nrf2 puede estar implicada en la reparación del miocardio y la remodelación cardíaca y ser útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que incluyen, entre otras, la aterosclerosis (Niture, S. K., et al., Free Radic. Biol. Med. 2014, 66, 36-44), hipertensión e insuficiencia cardíaca (Howden, R. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2013, 1-10), síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética. (Jiang, S. et al., Opinión de expertos sobre objetivos terapéuticos 2016, 20, 1413-1424).

[0007] La modulación de la interacción KEAP1-Nrf2 es un enfoque atractivo para estrategias de intervención y prevención en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Davies, T.G. et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 3991-4006). La evidencia sugiere que la baja actividad de Nrf2 en el pulmón contribuye a la fisiopatología de la EPOC (Yamada, K., et al., BMC Pulmonary Medicine, 2016, 16, 27), probablemente debido a un equilibrio alterado entre los reguladores de Nrf2 positivos y negativos. En comparación con sus compañeros de camada de tipo salvaje, los ratones knockout para

Nrf2 muestran una inflamación más pronunciada y una actividad de elastasa neutrofílica en el lavado broncoalveolar y exhiben una mayor susceptibilidad al humo del cigarrillo o al enfisema pulmonar inducido por elastasa. Por el contrario, la eliminación de KEAP1 en los pulmones activa la señalización de Nrf2 y atenúa el estrés oxidativo y la inflamación agudos inducidos por el humo del cigarrillo 4 en ratones (Boutten, A., et al., Trends Mol. Med. 2011, 17, 363-371). Las moléculas que se dirigen a la interacción proteína-proteína KEAP1-Nrf2 pueden tratar la EPOC y otras enfermedades respiratorias como el asma y la fibrosis pulmonar (Cho, H.Y., et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010, 244, 43-56, Adenuga, D. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010, 403, (3-4), 452-456), y enfisema inducido por el humo del cigarrillo (Iizuka, T. et al., Genes to Cells, 2005, 10 (12) 1113-1125.

[0008] La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es una respuesta inmune inapropiada a los cambios ambientales y a la microbiota intestinal en un entorno genéticamente susceptible. Los datos acumulados tanto de modelos experimentales como de estudios clínicos indican que el estrés oxidativo y la disfunción de la señalización de Nrf2 contribuyen al desarrollo de la EII.

[0009] Se ha demostrado un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño oxidativo en la mucosa intestinal de pacientes con CU o EC (Cracowski, J-L., et al., Am. J. Gastroenterol. 2002, 97, 99-103; Hatsugai, M. et al., J. Gastroenterol. 2010, 45, 488-500). Por otro lado, los niveles de antioxidantes de la mucosa intestinal están reducidos en pacientes con EII en comparación con sujetos de control (Rezaie, A., et al., Dig. Dis. Ciencia. 2007, 52, 2015-2021; Kruidenier, L. et al., Aliment Pharmacol. Ther. 2002, 16, 1997-2015; Catarzi, S. et al., Inflamm. Bowel Dis. 2011, 17, 1674-84). Los niveles de antioxidantes y los biomarcadores de estrés oxidativo suelen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y el grado de inflamación intestinal en los pacientes con EII. Muchos de los antioxidantes reducidos en la EII, incluidos el glutatión, la glutatión S-transferasa (GST), la superóxido dismutasa, la catalasa, la paraoxonasa-1 y la metalotioneína, están regulados por Nrf2.

[0010] Los estudios de asociación de todo el genoma han relacionado los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con la EII con los genes implicados en la respuesta al estrés oxidativo (p. ej. GPX1, GPX4, PARK7, BACH2, PRDX5, ADO, SLC22A4, LRRK2, NOD2, CARD9, HSPA6, DLD, UTS2 y PEX13) (Khor, B., et al. Nature 2011, 474(7351), 307-317), muchos de los cuales son genes dirigidos a Nrf2 o reguladores de la señalización de Nrf2.

[0011] En línea con estos hallazgos, una mutación en el promotor del gen Nrf2 disminuye la expresión de Nrf2 y predispone a la CU en una población japonesa (Arisawa, T. et al. Hepato-Gastroenterology 2008, 55, 394-397). Además, una de las observaciones epidemiológicas más sólidas en el campo de la EII es que fumar cigarrillos protege contra el desarrollo de la CU (Cope, G. F., et al., Human Toxicol. 1987, 6, 189-193) y el efecto está relacionado con la activación de Nrf2 por un componente destacado del humo del cigarrillo, el monóxido de carbono (CO) (Onyiah, J. C. et al., Gut Microbes 2014, 5(2), 220-224).

[0012] Los datos preclínicos indican que Nrf2 desempeña un papel importante en la protección de la integridad intestinal y la preservación de la tolerancia a la microbiota entérica. Se descubrió que los ratones knockout para Nrf2 eran más susceptibles a la colitis inducida por DSS, con una pérdida sustancial de criptas en comparación con los de tipo salvaje. Se descubrió que la mayor gravedad de la colitis en ratones knockout para Nrf2 estaba asociada con una disminución de la expresión de enzimas antioxidantes/desintoxicantes de fase II, incluidas la hemooxigenasa-1 (HO-1), la NAD(P)H-quinona reductasa-1 (NQO1), UDP-glucurosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) y glutatión estransferasa Mu-1 (GSTM1), y aumento de la expresión de genes proinflamatorios, incluidos IL-1β, IL-6, IL-8, iNOS y COX-2 (Khor, T. O., et al., Cancer Res. 2006, 66(24), 11580-11584). Además, se demostró que la microbiota entérica activa Nrf2, lo que lleva a la inducción de genes dirigidos a Nrf2, como HO-1. La activación de Nrf2/inducción de HO-1 previene la colitis inducida por la microbiota entérica en ratones knockout para IL-10, con un aclaramiento bacteriano aumentado (Onyiah, J. C., et al., Gastroenterology 2013, 144, 789-798). Más recientemente, se demostró que un inhibidor no covalente de la interacción proteína-proteína (IPP) de molécula pequeña KEAP1-Nrf2 protege las células del colon humano contra el daño celular inducido por el estrés in vitro y mejora la colitis inducida por DSS en ratones (Lu, M. C., et al., Nature, Sci Rep. 2016, 6, 26585). También se demostró que la misma molécula amortigua las citoquinas séricas inducidas por LPS en ratones (TNFα, IFNy, IL-6, IL-12, IL-17) (Jiang, Z-Y., et al., J. Med. Chem. 2015, 58(16), 6410-6421).

[0013] El estrés oxidativo provoca daños en la capa mucosa del tracto gastrointestinal y la invasión bacteriana, lo que a su vez estimula la respuesta inmunitaria e inicia la EII. Nrf2 puede mantener la homeostasis de la mucosa protegiendo contra la lesión oxidativa y la respuesta proinflamatoria en la EII. Por tanto, la activación farmacológica de la señalización de Nrf2 puede representar una estrategia eficaz para la intervención de la EII humana (Almenier, H. A. et al., Frontiers in Bioscience E4, 2012, 1335-1344).

[0014] La interacción KEAP1-Nrf2 también se ha implicado en enfermedades de la piel como la psoriasis (Kadam, D. P., et al., Indiana. J. Clin. Biochem. 2010, 25(4), 388-392) y enfermedades oculares inflamatorias como la degeneración macular relacionada con la edad (Schimel, A. M. et al., Am. J. Pathol. 2011, 178, 2032-2043), distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD) (Bitar, M. S. et al., 2012, Invest. Ophthalmol. Visual Sci, 2012, 53 (9), 5806-5813), uveítis y otras afecciones oculares inflamatorias. La activación de Nrf2 puede tener potencial en el tratamiento de enfermedades inflamatorias relacionadas con el estrés oxidativo en general. Además, los inhibidores de la interacción KEAP1-Nrf2, en breve también denominados en el presente documento "inhibidores de KEAP1-Nrf2", se prevén como candidatos de tratamiento para otras enfermedades (Abed, D. A. et al., Acta Pharmaceutica Sinica B, 2015, 5 (4), 285-299). Están

previstos para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (Aleksunes, L.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010, 333 (1), 140-151), diabetes tipo 2 (Bitar, M. S. et al., Am. J. Phsiol. Endocrinol. Metab. 2011, 301 (6), E1119-1129; Rochette, L. et al., Biochimica et Biophysica Acta 2014, 1840 (9), 2709-2729, Bhakkiyalakshmi, E. et al., Pharmacol. Research 2015, 91, 104-114), y la resistencia a la insulina (Houstis, N. et al., Nature, 2006, 440 (7086) 944-948), lesión renal aguda inducida por sepsis y lesión renal aguda (ver Shelton, 2013, citado anteriormente), preeclampsia (Kweider, N. et al., Annals of Anatomy, 2014, 196, 268-277), mal de montaña agudo (Lisk, C. et al., Free Radical Biology and Medicine, 2013, 63, 264-273), dermatitis y efectos tópicos de la radiación (Schafer, M. et al., Genes and Development 2010, 24(10), 1045), inmunosupresión debido a la exposición a la radiación (Kim, J.-H. et al., J. Clin. Investigation 2014, 124, 730-741), esteatohepatitis no alcohólica (Shimozono, R. et al., Mol. Pharmacol. 2013, 84, 62-70; Chowdry, S. et al., Free Radical Biology and Medicine, 2010, 48, 357-371), hepatitis viral, cirrosis y enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol (ver Howden, 2013, citado anteriormente).

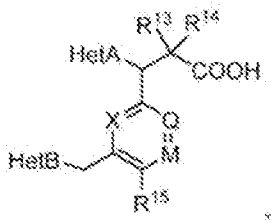
[0015] El documento WO 2015/092713 A1 se refiere a "análogos de bisarilo, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como reguladores de Nrf2" (ver resumen).

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0016] Las formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen para uso en métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociados con la interacción KEAP1-Nrf2. Los compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la interacción KEAP1-Nrf2 son para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol. La presente invención también se refiere a métodos que pueden usarse para preparar y purificar los compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Una forma de realización adicional de la invención son compuestos de la invención o agentes activos de la invención para usar en un método para tratar a un sujeto que sufre o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2 usando dichos compuestos de la invención o los agentes activos de la invención, en los que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por el humo del cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas, como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

[0017] Formas de realización, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de la práctica de la invención.

[0018] Las formas de realización de esta invención son compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables



(I)

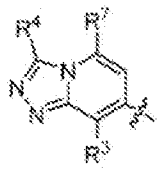
en las que

X es CH o N;

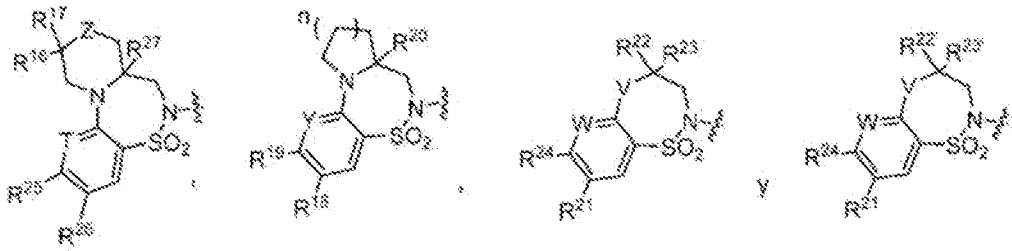
Q es CH o N;
M es CH o N;
en donde

cuando X es N, cada uno de Q y M es CH;
cuando Q es N, cada uno de X y M es CH; y
cuando M es N, cada uno de X y Q son CH;

R^{15} es CH_3 o Cl;
R^{13} es H, F o alquilo C_1-C_4;
R^{14} es H, F o alquilo C_1-C_4;
HetA es



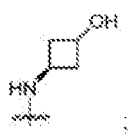
donde
R^3 es H o alquilo C_1-C_4;
R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^7 es H o alquilo C_1-C_4;
HetB se selecciona del grupo que consiste en

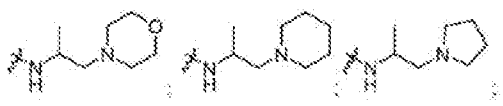


donde

Z se selecciona del grupo que consiste en O, CH_2, NH y $N(CH_3)$;
T es CH o N;
Y es CH o N;
W es CH o N;
V es O o $N(CH_3)$;
R^{16} es H o F;
R^{17} es H o F;
n es 0, 1 o 2;
R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, $C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{19} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

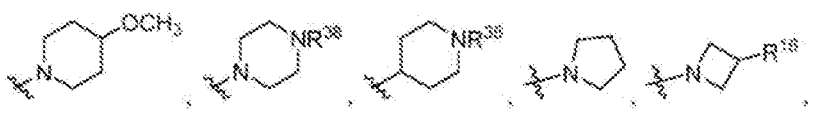
$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



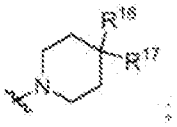


Oalquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3,-$O(CH_2)_3OH$,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4

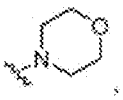


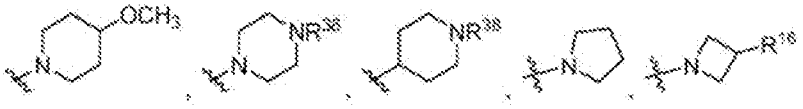


y

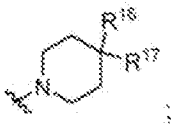


-$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,-OCH_3,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4





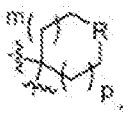
y



y
alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$,-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

R^{20} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar

(a) el resto

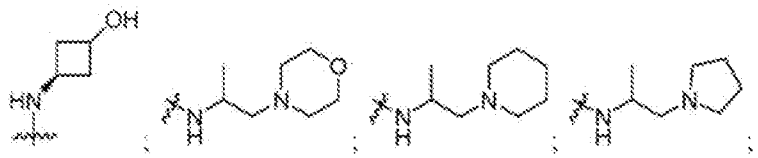


en el que R se selecciona del grupo que consiste en CH_2, NR^{38} y O, m es 0 o 1, y p es 0 o 1; o
(b) el resto

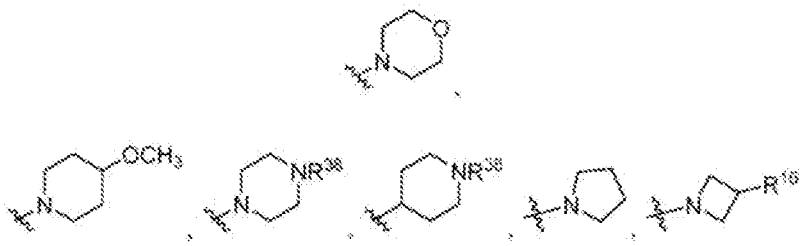


$R^{22'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4, y
$R^{23'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

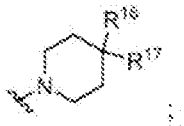
$C(O)(NH)$cicloalquilo C_3-C_4 $N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



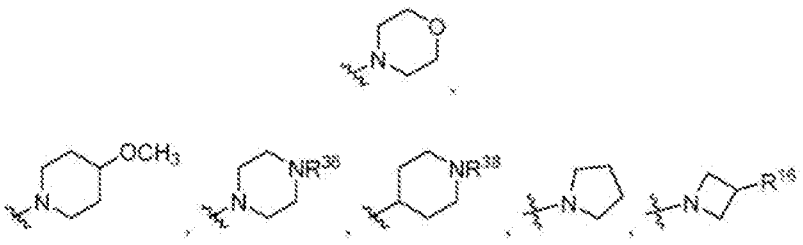
Oalquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, $-OCH_3$,$-O(CH_2)_3OH$,$-N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4;



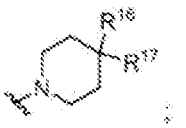
y



$-N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,$-OCH_3$,$-N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4



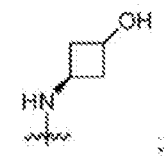
y

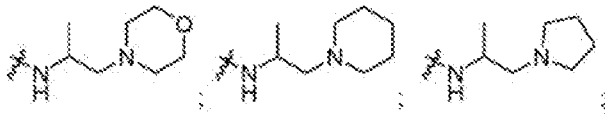


y
alquilo C_1-C_4 monosustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$,-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

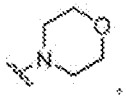
R^{25} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

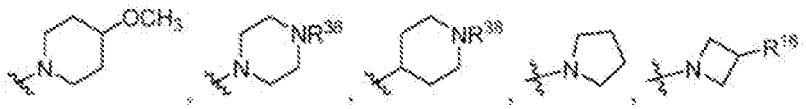
$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



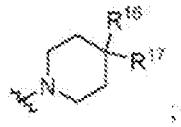


O-alquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3,-$O(CH_2)_3OH$,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4

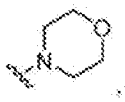


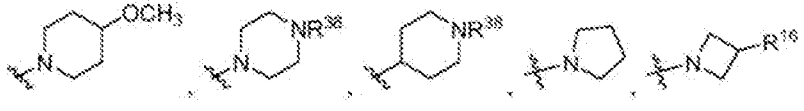


y

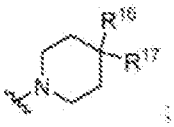


-$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,-OCH_3,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4,





y



y
alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -C(O)NHCH$_2$CH$_2$OH,-C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$NH$_2$, C(O)NH$_2$ y OH;

R^{26} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{27} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{36} y R^{37} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4;
R^{38} es H o alquilo C_1-C_4.

[0019] Formas de realización ilustrativas de Fórmula (I) son compuestos seleccionados del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*,S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-

il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirida[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H-il)metilo]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxidespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1.4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-)(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-hidroxi-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-

il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(-3-((1'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil1-((1'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-1'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(Butilamino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((**S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-3-(3-((1'-(((**S*)-4-hidroxibutano-2-il)amino)-8'-metil-Γ,1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-

pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3***R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3***S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3***R*)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3***S*)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-(((S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dIhidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3***S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-8-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dióxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((8'-Ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((R)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[f]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[f]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-18 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-

il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((R-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((S-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((S)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)-metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H')-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((S)-1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-1,1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S*)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R*)-8'-metil-1,1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(((*S*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S*)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R*)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((S′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (3S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-difluoro-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4],5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(6-(((S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*R)-3-(6-(((*,S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (3*S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (3*S*)-2-Metil-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*,S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-(((*S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-(((*R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-(((*R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-Metil-3-((7'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2*S,3*R)-2-Metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2*R,3*R)-2-Metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanamida;
(*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4, 3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
(*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4, 3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2S,3*R)-3-(3-(Trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**S*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-Ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico
(*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-

dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4 ácido,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(5-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(5-(((**S*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(5-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(5-(((**S*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperldin)-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0020] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan en su sentido abierto y no limitativo.

[0021] A menos que se especifique específicamente en casos de uso particulares, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de los conocimientos habituales en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se consideraría equivalente a cualquiera de los ejemplos anteriores. "Alquilo C_1-C_4" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

[0022] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o espiropolicíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



[0023] El término "halógeno" o "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

[0024] El término "perhaloalquilo" o "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena que opcionalmente sustituye hidrógenos por halógenos. El término "haloalquilo C_1-C_4" como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituyendo hidrógenos por halógenos. Ejemplos de grupos "perhaloalquilo", "haloalquilo" incluyen trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CF_2H), monofluorometilo (CH_2F), pentafluoroetilo (CF_2CF_3), tetrafluoroetilo ($CHFCF_3$), monofluoroetilo (CH_2CH_2F), trifluoroetilo (CH_2CF_3), tetrafluorotrifluorometiletilo ($CF(CF_3)_2$), y grupos que a la luz de los conocimientos habituales en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

[0025] Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

[0026] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se utiliza para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución se produzca en cualquier posición del sistema con valencia permitida.

[0027] Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula general, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de dicha fórmula. Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. Por tanto, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más de sus formas enantioméricas, una o más de sus formas diastereoméricas y mezclas de las mismas. Además, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende referirse también a cualquiera de los hidratos, solvatos, polimorfos y dichos compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si dichas formas no se enumeran explícitamente.

[0028] La referencia a un compuesto en el presente documento significa una referencia a cualquiera de: (a) la forma realmente citada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se considera el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH(sol) y R-COO-(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, como podría estar, por ejemplo, en una tableta o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO-(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea que dicha forma disociada derive de R-COOH, de una sal del mismo o de cualquier otra entidad que produzca R-COO- al disociarse en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en en que se produce dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe, o existe, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe o existe en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. En este sentido, si dicha entidad se encuentra por ejemplo en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en ese mismo medio, y por lo tanto la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH(aq) y/o R-COO-(aq), donde el subíndice "(aq)" significa "acuoso" según su significado convencional en química y bioquímica. En estos ejemplos de nomenclatura se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico; Sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación sino simplemente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluidos, entre otros, hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, tales como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con maneras conocidas en el medio que contiene. el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, entre otras, disociación, asociación, tautomerismo, solvólisis, incluida hidrólisis, solvatación, incluida hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan más ejemplos a este respecto en el presente documento porque estas interacciones y transformaciones en un medio determinado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

[0029] Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado en una forma enriquecida. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención en una forma que excede las abundancias naturales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{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 y ^{125}I, respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de obtención de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] incluidos ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser particularmente preferido un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

[0030] El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

[0031] Cuando se asigna la misma pluralidad de sustituyentes a varios grupos, la asignación de sustituyentes individuales específicos a cada uno de dichos grupos debe realizarse de forma independiente con respecto a las asignaciones de sustituyentes individuales específicos a los grupos restantes. A modo de ilustración, si cada uno de los grupos Q y R puede ser H o F, la elección de H o F para Q se realiza independientemente de la elección de H o F para R, por lo que la elección de la asignación para Q no determina ni condicionar la elección de la cesión para R, o viceversa, salvo que expresamente se indique lo contrario. La descripción ilustrativa de la reivindicación a este respecto se leería como "cada uno de Q y R es independientemente H o F", o "cada uno de Q y R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y F".

[0032] A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

[0033] En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se incluiría en el presente documento haciendo referencia a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos compuesto(s) zwitteriónico(s) son nombres estándar respaldados por la IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) asigna al nombre zwitterion la identificación de nombre CHEBI:27369. Como es bien sabido, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se denominan "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque otras fuentes consideran que este último término es un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H_2NCH_2COOH y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del zwitterion $^{+}H_3NCH_2COO^{-}$. Los iones zwitteriónicos, los compuestos zwitteriónicos, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como lo apreciarán en cualquier caso los expertos en la técnica. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las formas de realización que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no se proporciona explícitamente en el presente documento ninguna estructura de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, son parte de las formas de realización de esta invención. No se proporcionan más ejemplos a este respecto en este documento porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

[0034] Cuando se hace referencia a cualquier fórmula proporcionada en el presente documento, la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable específica no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

[0035] A modo de primer ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si el sustituyente $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2, y el sustituyente $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4, entonces estas asignaciones se refieren a formas de realización de esta invención dadas según las opciones, el $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y el $S^2_{ejemplo}$ es S_3; el $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y el $S^2_{ejemplo}$ es S_4; el $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y el $S^2_{ejemplo}$ es S_3; el $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y el $S^2_{ejemplo}$ es S_4; y equivalentes de cada una de dichas opciones. La terminología más corta "el $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2, y el $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4" se utiliza en consecuencia en el presente documento por motivos de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se expresa en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento.

[0036] Además, cuando se proporciona más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las formas de realización de esta invención comprenden las diversas agrupaciones que se pueden realizar a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas de forma independiente, y sus equivalentes. A modo de segundo ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si en el presente documento se describe que el sustituyente $S_{ejemplo}$ es uno de S_1, S_2 y S_3, este listado se refiere a formas de realización de esta invención para las cuales $S_{ejemplo}$ es S_1; el $S_{ejemplo}$ es S_2; el $S_{ejemplo}$ es S_3; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2, $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3; el $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3; el $S_{ejemplo}$ es uno de S_1, S_2 y S_3; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. En consecuencia, en el presente documento se utiliza la terminología más corta "Un ejemplo es uno de S_1, S_2 y S_3" por motivos de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se expresa en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento.

[0037] La nomenclatura "C_i-C_i" con j > i, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende referirse a formas de realización de esta invención para las cuales todos y cada uno de los miembros de carbono, de i a j, incluidos i y j, se realiza de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_1-C_3 se refiere independientemente a formas de realización que tienen un miembro de carbono (Ci), formas de realización que tienen dos miembros de carbono (C_2) y formas de realización que tienen tres miembros de carbono (C_3).

[0038] Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base de un compuesto representado por la Fórmula (I) que no es tóxica, es biológicamente tolerable o de otro modo es biológicamente adecuada para su administración al sujeto. Ver, en general, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas.

[0039] Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0040] Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromidas, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

[0041] Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener al menos un nitrógeno de carácter básico, por lo que las sales farmacéuticamente aceptables deseadas pueden prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, hidroximaleico. ácido, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como ejemplos en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes.

[0042] Dado que los compuestos de Fórmula (I) contienen un resto de ácido carboxílico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases como las dadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel normal de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, piperazina, N-metilglucamina y trometamina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[0043] Los compuestos de la invención, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea solos o en combinación, (colectivamente, "agente activo" o "agentes activos") de la presente invención son útiles en métodos para tratar a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas, como la enfermedad hepática inducida por paracetamol. Dichos métodos para modular la interacción KEAP1-Nrf2 comprenden el uso de una cantidad eficaz de al menos un compuesto químico de la invención.

[0044] En algunas formas de realización, el inhibidor de KEAP1-Nrf2 se utiliza en un método de tratamiento en un sujeto diagnosticado o que padece una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es seleccionado del grupo formado por EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por el humo del cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda,

preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como el paracetamol. enfermedad hepática inducida. Se pretende que los síntomas o estados patológicos se incluyan dentro del alcance de "enfermedades, trastornos o afecciones médicas".

[0045] Por consiguiente, la invención se refiere a agentes activos para uso en métodos de tratamiento de sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o condición médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, sepsis inducida lesión renal aguda, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol. El término "tratar" o "tratado" como se usa en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la interacción KEAP1-Nrf2. El tratamiento incluye revertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso, disminuir la gravedad o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección asociados con la interacción KEAP1-Nrf2. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un ser humano. El término "inhibidores" o "inhibidor" se refiere a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la interacción KEAP1-Nrf2.

[0046] Se puede administrar una cantidad eficaz de al menos un agente activo según la invención a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado dicha enfermedad, trastorno o afección médica. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los agentes activos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelos, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y tomando en consideración factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o liberación del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante. Para un ser humano de 70 kg, un rango ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 1 a 1000 mg/día en unidades de dosificación únicas o múltiples (p. ej., dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o según lo requiera la modalidad).

[0047] Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o condición del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel adecuado, se puede suspender el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0048] Además, los compuestos de la invención están previstos para su uso solos, en combinación con uno o más de otros compuestos de esta invención, o en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las afecciones analizadas a continuación. Los ingredientes activos adicionales pueden coadministrarse por separado con al menos un compuesto de la invención, con agentes activos de la invención o incluirse con dicho agente en una composición farmacéutica según la invención. En una forma de realización ilustrativa, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades asociadas con la interacción KEAP1-Nrf2, como otro inhibidor de KEAP1-Nrf2 o un compuesto activo contra otra diana asociado con la condición, trastorno o enfermedad particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un agente según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente activo según la invención.

[0049] Cuando se hace referencia a inhibir el objetivo, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para afectar la interacción KEAP1-Nrf2.

[0050] Los agentes activos de la invención están previstos para su uso, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la invención.

[0051] Los excipientes farmacéuticamente aceptables comúnmente utilizados en composiciones farmacéuticas son sustancias que no son tóxicas, biológicamente tolerables y, por lo demás, biológicamente adecuadas para la administración a un sujeto, tales como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo.

Ejemplos de dichos excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

[0052] Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar usando excipientes farmacéuticamente aceptables y técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos inventivos mediante una vía de administración adecuada, por ejemplo, vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación.

[0053] La preparación puede presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Las composiciones pueden formularse para cualquiera de una pluralidad de vías de administración, tales como infusión intravenosa, administración tópica o administración oral. Preferiblemente, las composiciones pueden formularse para administración oral.

[0054] Para la administración oral, los agentes activos de la invención se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes activos pueden formularse para producir una dosis de, por ejemplo, para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 1 a 1000 mg/día en unidades de dosificación únicas o múltiples.

[0055] Los comprimidos orales pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes compatibles farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol. Ejemplos ilustrativos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol y agua. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato de almidón sódico, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son ejemplos de agentes desintegrantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

[0056] Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda o de (hidroxipropil)metilcelulosa. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los ingredientes activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y gel de estearato de aluminio); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

[0057] Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, se pueden formular composiciones para administración rectal en forma de supositorio, enema o espuma. Para uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas pueden presentarse en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrado que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 mg/kg/minuto de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

[0058] Para la administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% de fármaco con respecto a vehículo, preferiblemente de 0,1% a 10%. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

[0059] Alternativamente, los agentes activos pueden administrarse por inhalación, por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

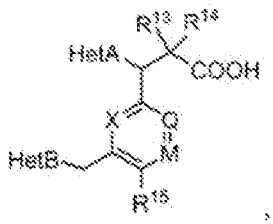
[0060] En una forma de realización adicional, la invención se dirige a un agente activo para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de dicho agente activo, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo,

infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por el humo del cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas, como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

[0061] En determinadas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección médica es una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

[0062] Al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la invención se puede usar en un método para modular la interacción KEAP1-Nrf2, incluso cuando la interacción KEAP1-Nrf2 está en un sujeto, que comprende exponer KEAP1-Nrf2 a una cantidad eficaz de al menos uno de dicho(s) compuesto(s) seleccionado(s) de compuestos de la invención.

[0063] Las formas de realización de esta invención son compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables



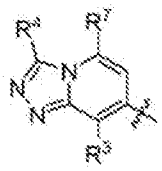
(I)

en donde

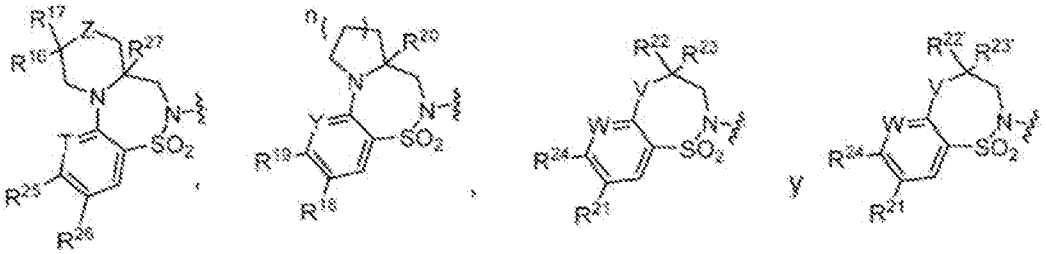
X es CH o N;
Q es CH o N;
M es CH o N;
en donde

cuando X es N, cada uno de Q y M es CH;
cuando Q es N, cada uno de X y M es CH; y
cuando M es N, cada uno de X y Q son CH;

R^{15} es CH_3 o Cl;
R^{13} es H, F o alquilo C_1-C_4;
R^{14} es H, F o alquilo C_1-C_4;
HetA es

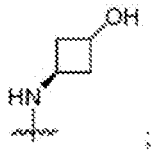


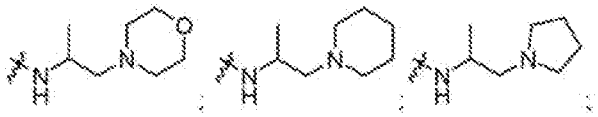
donde
R^3 es H o alquilo C_1-C_4;
R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^7 es H o alquilo C_1-C_4;
HetB se selecciona del grupo que consiste en



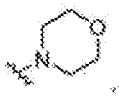
, en donde
Z se selecciona del grupo que consiste en O, CH_2, NH y $N(CH_3)$;
T es CH o N;
Y es CH o N;
W es CH o N;
V es O o $N(CH_3)$;
R^{16} es H o F;
R^{17} es H o F;
n es 0, 1 o 2;
R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, $C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{19} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

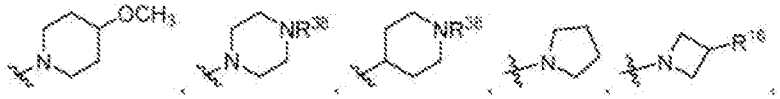
$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



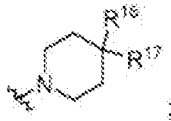


O-alquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3,-$O(CH_2)_3OH$,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4

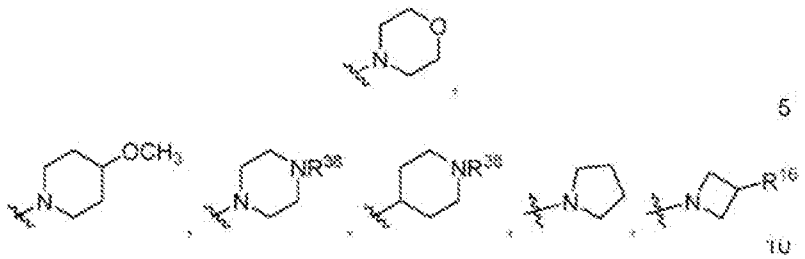




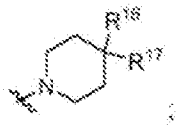
y



$-N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,-OCH_3,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4



y



y

alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$,-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

R^{20} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar

(a) el resto

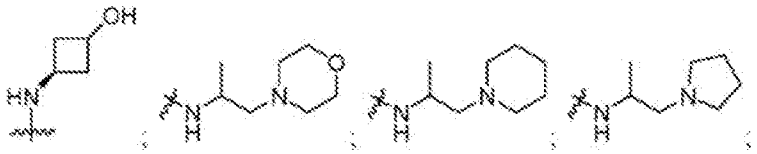


en el que R se selecciona del grupo que consiste en CH_2, NR^{38} y O, m es 0 o 1, y p es 0 o 1;
(b) el resto



$R^{22'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4, y
$R^{23'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

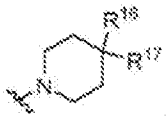
C(O)(NH)cicloalquilo C_3-C_4; $N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



O-alquilo C_1-C_6; Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3,-$O(CH_2)_3OH$,-$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4;

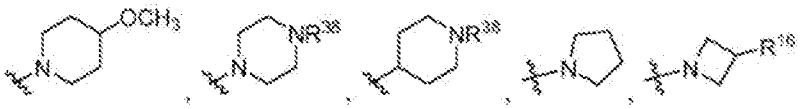


y

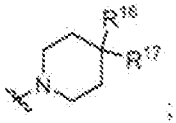


-N(R^{38})alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,-OCH_3,-N(R^{36})R^{37}, alquilo C_1-C_4





y

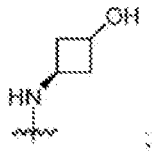


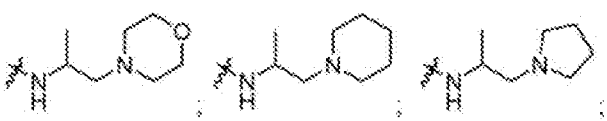
y

alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -C(O)$NHCH_2CH_2OH$,-C(O)$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 y OH;

R^{25} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; C(O)NH_2;

N(R^{38})alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;

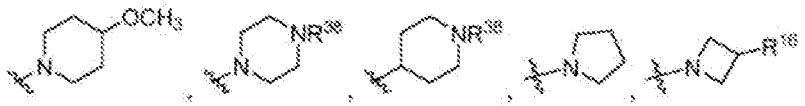




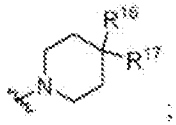
O-alquilo C_1-C_6;

OC alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3,-$O(CH_2)_3OH$,-N(R^{36})R^{37}, alquilo C_1-C_4,



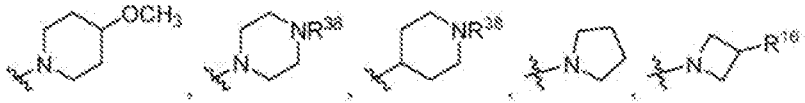


y

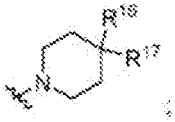


-N(R^{38})alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH,-OCH_3,-N(R^{36})R^{37}, alquilo C_1-C_4





y

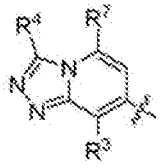


y

alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -C(O)$NHCH_2CH_2OH$,-C(O)$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, C(O)NH_2 y OH;

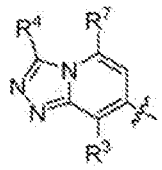
R^{26} se selecciona del grupo que consiste en H,-CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{27} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{36} y R^{37} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4;
R^{38} es H o alquilo C_1-C_4.

[0064] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



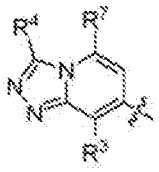
y R^4 es alquilo C_1-C_4 o perhaloalquilo C_1-C_4.

[0065] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



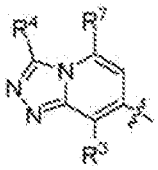
y R^4 es perhaloalquilo C_1-C_4.

[0066] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



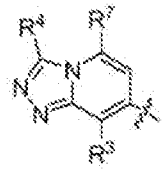
y R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2.

[0067] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



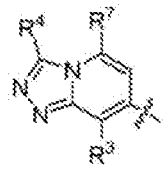
y R^4 es CF_3.

[0068] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



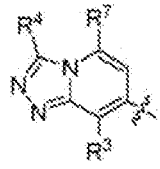
R^4 es perhaloalquilo C_1-C_4, R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^7 es H.

[0069] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



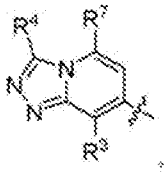
R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^7 es H.

[0070] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



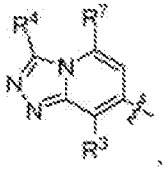
R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es alquilo C_1-C_2 y R^7 es H.

[0071] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es CH_3 y R^7 es H.

[0072] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



R^4 es CF_3, R^3 es CH_3 y R^7 es H.

[0073] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que X es N.

[0074] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que X es CH.

[0075] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Q es N.

[0076] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Q es CH.

[0077] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que M es N.

[0078] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que M es CH.

[0079] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{15} es CH_3.

[0080] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{15} es Cl.

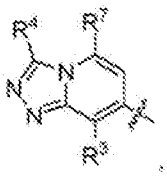
[0081] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{13} es CH_3.

[0082] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{13} es CH_3 y R^{14} es H.

[0083] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

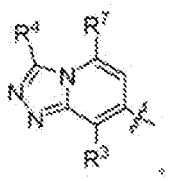
[0084] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{13} es H y R^{14} es H.

[0085] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



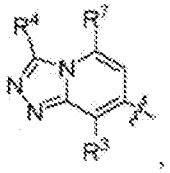
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H y X es N.

[0086] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



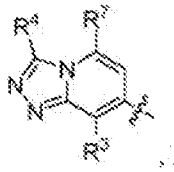
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N y R^{15} es CH_3.

[0087] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



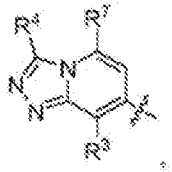
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N, R^{15} es CH_3, R^{13} es H y R^{14} es H.

[0088] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



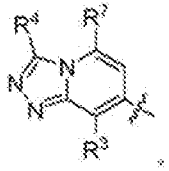
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N, R^{15} es CH_3, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

[0089] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



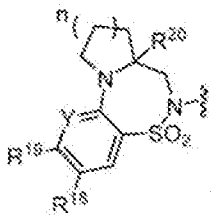
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H y X es CH.

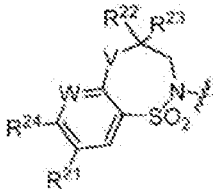
[0090] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



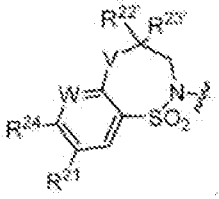
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH y R^{15} es Cl.

[0091] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB se selecciona del grupo que consiste en

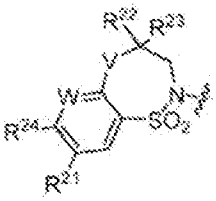




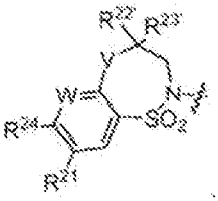
y



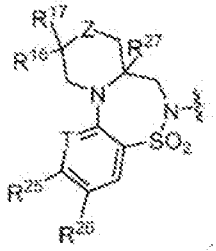
[0092] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB se selecciona del grupo que consiste en



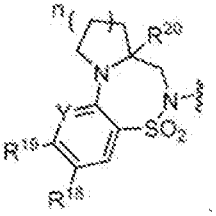
y



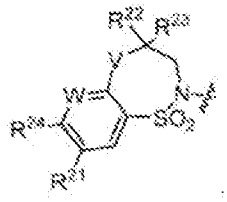
[0093] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es



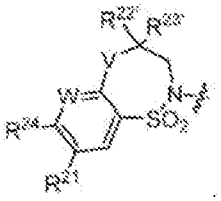
[0094] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es



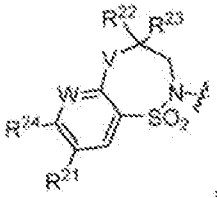
[0095] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es



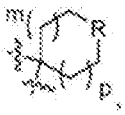
[0096] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es



[0097] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es

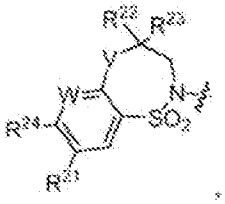


R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

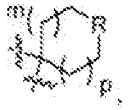


en el que R es CH_2 u O, m es 0 o 1, y p es 0 o 1.

[0098] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es

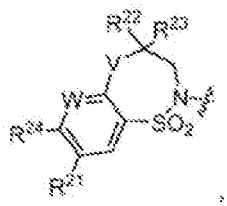


R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

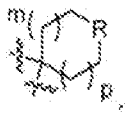


en el que R es O, m es 0 o 1 y p es 0 o 1.

[0099] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), HetB es

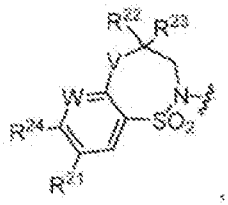


R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

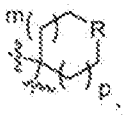


en el que R es O, m es 1 y p es 1.

[0100] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es

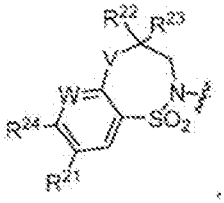


R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es alquilo C_1-C_4 y R^{14} es alquilo C_1-C_4.

[0101] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetB es

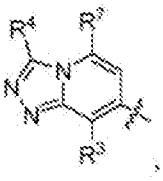


R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

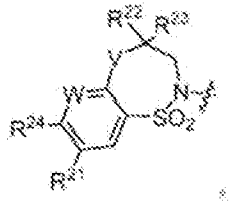


en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

[0102] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



HetB es

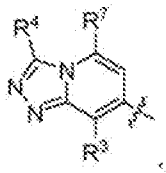


R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

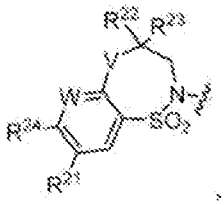


en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

[0103] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



HetB es

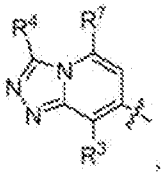


R^4 es CHF_2, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, Q es CH, M es CH, W es N, R^{24} es H, R^{21} es H, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto

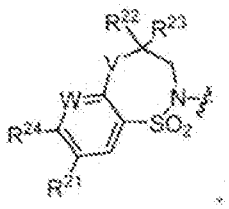


en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

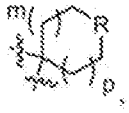
[0104] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



HetB es



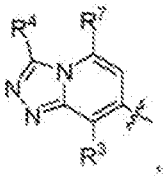
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



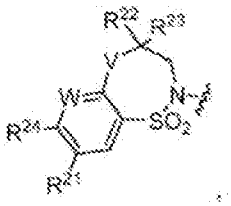
en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3, R^{14} es CH_3 y R^{24} es Oalquilo C_2-C_4 o Oalquilo C_2-C_4 está sustituido con



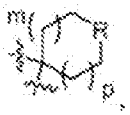
[0105] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que HetA es



HetB es



R^4 es ciclopropilo, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, Q es CH, M es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

[0106] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es alquilo C_1-C_4 que está sustituido con uno de ciclopropilo y ciclobutilo.

[0107] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{18} es Oalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de -OH, -N(R^{36})R^{37} y



[0108] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{18} es NHalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de OH y CH_3.

[0109] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{18} es alquilo C_1-C_4 sustituido con uno de $C(O)NHCH_2CH_2OH$ y OH.

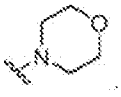
[0110] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{24} es Oalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de -OH, -N(R^{36})R^{37} y



[0111] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{24} es NHalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de OH y CH_3.

[0112] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{24} es alquilo C_1-C_4 sustituido con uno de $C(O)NHCH_2CH_2OH$ y OH.

[0113] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{25} es Oalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de -OH, -N(R^{36})R^{37} y



[0114] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{25} es NHalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de OH y CH_3.

[0115] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^{25} es alquilo C_1-C_4 sustituido con uno de $C(O)NHCH_2CH_2OH$ y OH.

[0116] Formas de realización ilustrativas adicionales de la invención son compuestos de Fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en

ácido (**S)*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2,3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoldospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoldospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoldospiro[benzo[*b*]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3*H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxidoespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-hidroxi-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-((7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxido-1'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(Butilamino)-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-d,metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1,1-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((1 *s*,3 *S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((**S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperldin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-3-(3-((1'-((((**S*)-4-hidroxibutano-2-il)amino)-8'-metil-1,1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3***R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3***S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3***R*)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico; y
ácido (3***S*)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0117] Formas de realización ilustrativas adicionales de la invención son compuestos de Fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en

ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0118] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0119] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0120] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0121] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

(*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0122] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H-il)*metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0123] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

(*S)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0124] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

(*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a.,8,9,10,11-hexahidro-*6H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-(il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0125] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il) metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0126] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il) metilo)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il) metilo)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il) metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0127] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0128] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il)*metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0129] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0130] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**S*) 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0131] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0132] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0133] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3' *H* ácido)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoldospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3*H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxidoespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-hidroxi-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-((7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1,-dioxido-7'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(butilamino)-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;

ácido 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il)*metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S)*-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 3-(3-((7'-(((*R)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 3-(3-((7'-(((*S)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S)*-3-(3-((7'-(((*R)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-(3-((7'-(((*R)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S)*-3-(3-((1'-(((*S)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-(3-((7'-(((*S)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S)*-3-(3-((1'-(((*S)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-(3-((7'-(((1s,3*S)*-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((**S)*-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-3-(3-((7'-(((**S)*-4-hidroxibutano-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (3**R)*-3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (3**S)*-3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepln-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;

ácido (3**R)*-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;

ácido y (3**S)*-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico; y sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0134] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (**S)*-3-[3-[(5,5-Dioxo-7a,8,9,10-tetrahidro-7H-pirrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiadiazepin-6-il)metil]-4-metil-fenil]-3-(1-etil-4-metil-benzotriazol ácido-5-il)propanoico;

ácido (**R)*-3-[3-[(5,5-Dioxo-7a,8,9,10-tetrahidro-7H-pirrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiadiazepin-6-il)metil]-4-metil-fenil]-3-(1-etil-4-metil-benzotriazol-5-il)propanoico;

ácido (*R/S*)-3-[3-[(4,4-dimetil-1,1-dioxo-3H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil]-4-metil-fenil]-3-(1-etil-4-metil-benzotriazol-5-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((*S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H-*il)*metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(t*rifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3**S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-4-etil-8-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0135] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-

metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-*il)*metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-benzo[*f*]pirido[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-benzo[*f*]pirido[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3'f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8´-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-

dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-

dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-((1'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-((7'-(((1 *R*,3 *R)*-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*R*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*S*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S*)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-1',1'-dioxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H)*-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'Hil)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(((*S*)-1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(((**S)*-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(((**R)*-1',1'-dioxido-4,5-dIhidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**S)*-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**R)*-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(((**S)*-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(((**R)*-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**S)*-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**R)*-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(((*R)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3' *H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

[0136] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(((**S)*-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;(**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0137] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0138] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (**R)*-3-(3-(((**S)*-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0139] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es:

ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0140] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0141] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

(*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1,1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0142] Una forma de realización ilustrativa adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto es

(*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0143] Las abreviaturas y siglas utilizadas en este documento incluyen las enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1: Tabla de Abreviaturas

Acrónimo	Término
Ac	acilo o acetilo
ACN o MeCN	acetonitrilo
AcOH, HOAc	Ácido acético
AcOK o KOAc	acetato de potasio
Ar	Argón
B_2Pin_2	Bis(pinacolato)diboro
HATU	3-oxidhexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
BF_3-Et_2O	Dietil eterato de trifluoruro de boro
boc	terc-butilcarbamoilo
Boc_2O	Dicarbonato de di-terc-butilo
Br	Amplio
t-BuOK o K*t*OBu	Terc-butóxido de potasio
CSA	Ácido alcanforsulfónico
dccp•2HBF_4	Bis(tetrafluoroborato) de 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano
DBAD	Azodicarboxilato de di-terc-butilo
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
MCD	diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N-dimetil*formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-Ferrocenediil-bis(difenilfosfina)
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol

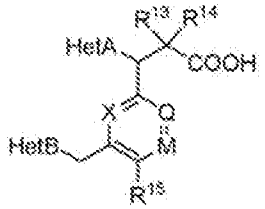
(Continuación)

Acrónimo	Término
ESI	Ionización por electropulverización
HATU	3-oxidhexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(Dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio
Catalizador de Herrmann	trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II)
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión.
$iPrNH_2$	isopropilamina
Precatalizador Josiphos Pd(0) G3	Metanosulfonato de {(R)-1-[(Sp)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina}[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
CLEM	Cromatografía líquida y espectrometría de masas.
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
LG	Grupo saliente
m/z	Relación masa-carga
MeOH	Metanol
MeI	yoduro de metilo
EM	Espectrometría de masas
MTBE	Éter metil terc-butílico
NaOAc	Acetato de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
OM	$O\text{-}CH_3S(O)_2$
OTf o triflato	$CF_3S(O)_2O$
OT	$OS(O)_2\text{-}p\text{-}CH_3\text{-}C_6H5$
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	Bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0)
$PD2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
$Pd(dppf)Cl_2\text{-}CH_2Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Dicloruro de paladio (II) bis (trifenilfosfina)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$P(1\text{-}nap)_3$	Tri-1-naftilfosfina
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio (II)
$P(o\text{-}tol)_3$	Tri(o-tolil)fosfina
PG	Grupo protector
$POBr_3$	Oxibromuro de fósforo (V)
$[Rh(DQO)Cl]_2$	Dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
RockPhos Pd G3	Metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II)
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
Me_3Si	Trimetilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBS	terc-butildimetilsililo
TBSCl	Cloruro de terc-butildimetilsililo
TBSOTf	Triflato de terc-butildimetilsililo
TEA o Et_3N	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
tosilo	p-toluenosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
tol-BINAP	2,2'-Bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

(Continuación)

Acrónimo	Término
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
X-Phos Pd G2	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
$Zn(CN)_2$	cianuro de zinc

[0144] A continuación se describen compuestos ilustrativos útiles en los métodos de esta invención haciendo referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos ("Esquemas") y ejemplos específicos para su preparación. Los compuestos de Fórmula (I)



(I)

se sintetizan de acuerdo con los Esquemas. A modo de ilustración, pero no como limitación, los compuestos según esta invención se preparan según los siguientes procedimientos de preparación generales indicados en los Esquemas 1-12. Un experto en la técnica reconocerá que, para obtener los diversos compuestos de la presente invención, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según corresponda, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según corresponda con el sustituyente deseado.

[0145] A menos que se especifique lo contrario, las variables en los Esquemas 1-12 son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las siguientes características generales relativas a las temperaturas de reacción, los grupos protectores PG, los grupos salientes LG y el sustituyente R^{35} se refieren, según corresponda, a todos los Esquemas 1-12.

[0146] Si no se indica ninguna temperatura o rango de temperatura, se debe entender que la reacción se realizará a temperatura ambiente.

[0147] El término PG en los siguientes esquemas representa un grupo protector tal como acetilo (Ac) o t-butildimetilsililo (TBS).

[0148] Las condiciones para proteger un alcohol como acetilo incluyen el tratamiento del alcohol con (i) cloruro de acetilo en presencia de una base como trietilamina, DIPEA o piridina en un medio de reacción proporcionado por disolventes como diclorometano, DMF o THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente temperatura ambiente, en el que opcionalmente se puede añadir DMAP, o (ii) anhídrido acético en presencia de una base tal como trietilamina, DIPEA o piridina en un medio de reacción proporcionado por disolventes tales como diclorometano, DMF o THF. a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente temperatura ambiente, donde opcionalmente se puede añadir DMAP. Estas condiciones se denominan "condiciones de protección del acetilo". Las condiciones para eliminar un grupo acetilo incluyen el uso de una base como carbonato de potasio en un medio de reacción proporcionado por disolventes como THF, metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos. Estas condiciones de desprotección se denominan "condiciones de desprotección del grupo acetilo".

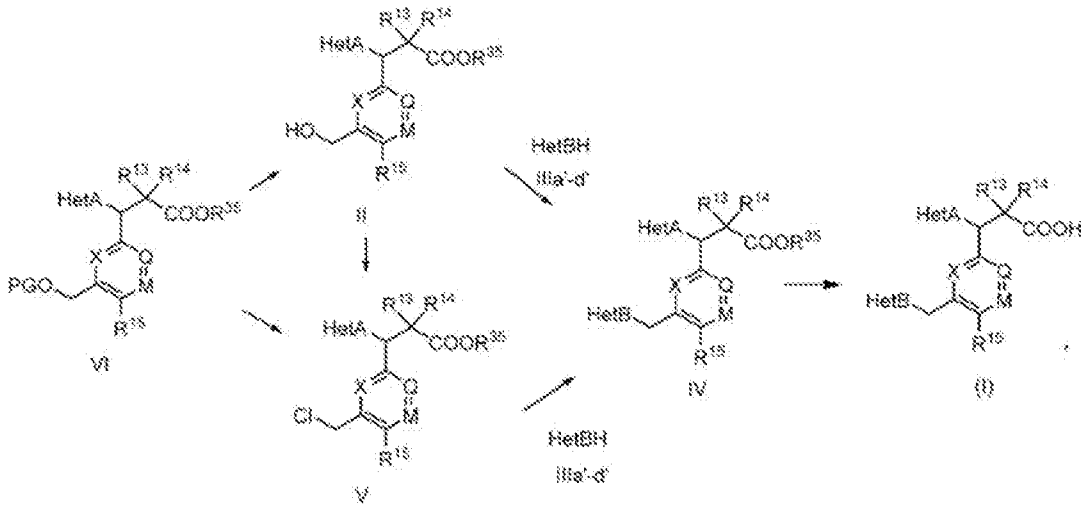
[0149] Otras condiciones para proteger un alcohol dependen de su protección como éter TBS acoplando el alcohol con TBSCl o TBS-OTf en presencia de una base como imidazol, 2,6-lutidina, trietilamina, DIPEA o piridina en un medio de reacción proporcionado. mediante disolventes tales como diclorometano, DMF o THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente temperatura ambiente, donde opcionalmente se puede añadir DMAP. Estas condiciones se denominan "condiciones del grupo protector de TBS". El grupo TBS se elimina mediante (i) TBAF en un disolvente como THF o DMF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 70 ºC, o (ii) HCl o CSA en un medio de reacción proporcionado por disolventes como THF, etanol, metanol, agua o mezclas de los mismos a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente temperatura ambiente. Estas condiciones de desprotección se denominan "condiciones de desprotección del grupo TBS".

[0150] R^{35} se define como alquilo C_1-C_4.

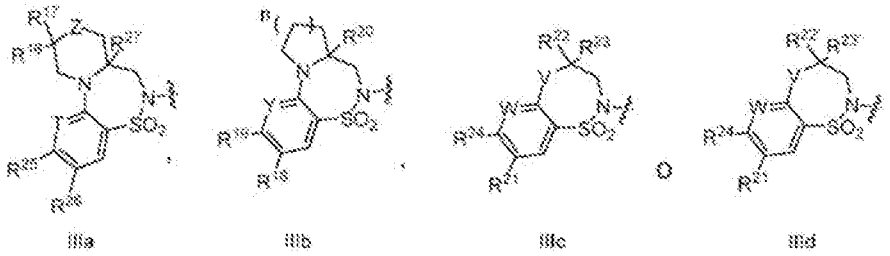
[0151] El término LG se refiere a un grupo saliente. Ejemplos de grupos salientes incluyen I, Cl, Br, OM y OT.

[0152] Cuando se desean muestras isoméricamente puras, las mezclas isoméricas de compuestos sintetizados según el Esquema 1 se pueden separar mediante SFC o HPLC quiral.

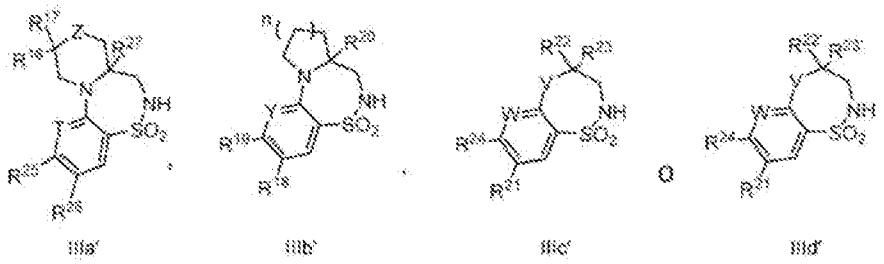
Esquema 1



donde HetB es



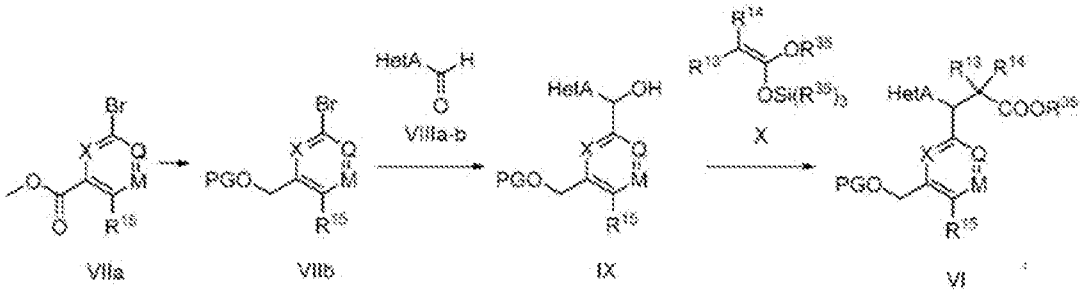
y HetBH es



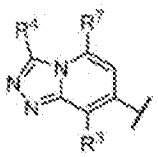
[0153] Como se muestra en el Esquema 1, el compuesto II se convierte en el compuesto IV acoplándolo con uno de los compuestos IIIa'-d' (HetBH) en condiciones de reacción de Mitsunobu. Esta reacción de Mitsunobu se realiza usando azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-terc-butilo en presencia de trifenilfosfina o trifenilfosfina sobre soporte sólido en un medio de reacción proporcionado por disolventes tales como THF, DMF, diclorometano o mezclas de los mismos, a un rango de temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Estas condiciones se denominan "condiciones de reacción de Mitsunobu". El compuesto IIIa' se elabora como se muestra en los esquemas 10a y 12a, el compuesto IIIb' se elabora como se muestra en los esquemas 10b y 12b, el compuesto IIIc' se elabora como se muestra en el esquema 10c y el compuesto IIId' se elabora como se muestra en el esquema 10d. El compuesto V se convierte en el compuesto IV acoplándolo con uno de los compuestos IIIa'-d' (HetBH) en una reacción de alquilación. Esta reacción de alquilación se realiza utilizando una base como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, en un medio de reacción proporcionado por disolventes como THF o DMF. Alternativamente, el compuesto IV se prepara como se muestra en el Esquema 3b. El compuesto IV se convierte

en el compuesto (I) en condiciones de reacción de hidrólisis, empleando una solución acuosa de NaOH o LiOH, en un medio de reacción proporcionado por disolventes tales como agua, THF, 1,4-dioxano, metanol, etanol o mezclas de los mismos a un intervalo de temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Estas condiciones se denominan "condiciones de reacción de hidrólisis básica". El compuesto VI (PG es Ac) se convierte en el compuesto II en condiciones de desprotección del grupo acetilo. Alternativamente, el compuesto II se prepara como se muestra en el Esquema 3b. El compuesto VI (PG es TBS) se convierte en el compuesto V mediante tratamiento con un agente clorante tal como cloruro de tionilo con o sin DMF como aditivo en un medio de reacción proporcionado por disolventes tales como diclorometano o dicloroetano, para producir el compuesto V. El compuesto VI se realizado como se muestra en los esquemas 2, 3b y 4.

Esquema 2

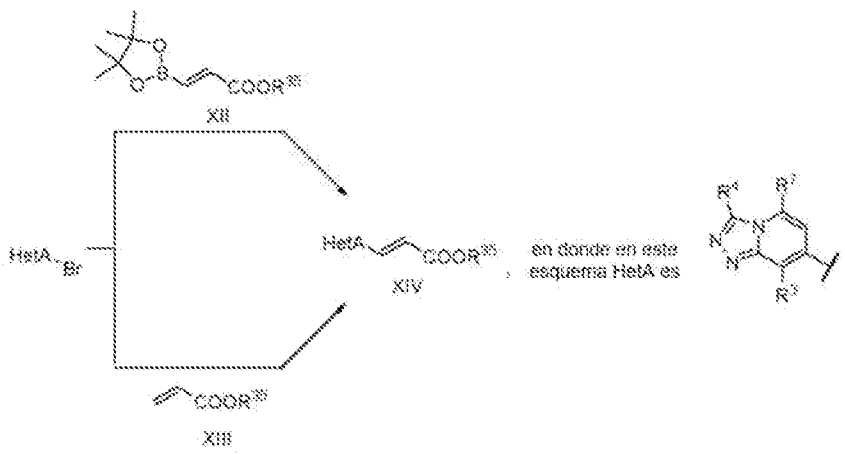


en el que en este esquema HetA es

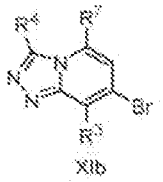


[0154] Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto VIIa se convierte en el compuesto VIIb mediante un proceso de dos etapas. El primer paso en este proceso de dos pasos es la reducción del benzoato VIIa a un alcohol bencílico (estructura no mostrada) con un agente reductor como $LiAlH_4$ en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC a unos 15 ºC. El segundo paso de este protocolo de dos pasos es la protección del alcohol bencílico como éter TBS en condiciones de protección TBS. El compuesto VIIb se convierte en el compuesto IX tratando inicialmente el compuesto VIIB con un reactivo tal como n-butillitio a una temperatura baja tal como aproximadamente -78 ºC en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como THF, formando un intermedio de organolitio (estructura no como se muestra), este intermedio de organolitio se trata luego con el compuesto Villa (preparado como se muestra en los Esquemas 4 y 9) o VIIIb (preparado como se muestra en el Esquema 5) para formar el compuesto IX. El compuesto IX se convierte en el compuesto VI acoplándolo con un acetal de sililceteno X, usando tricloroacetonitrilo en presencia de los aditivos DBU y trifluorometanosulfonamida en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Alternativamente, este acoplamiento también se puede lograr usando un compuesto X y un reactivo como BF_3-Et_2O o $TiCl_4$ en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como diclorometano.

Esquema 3a



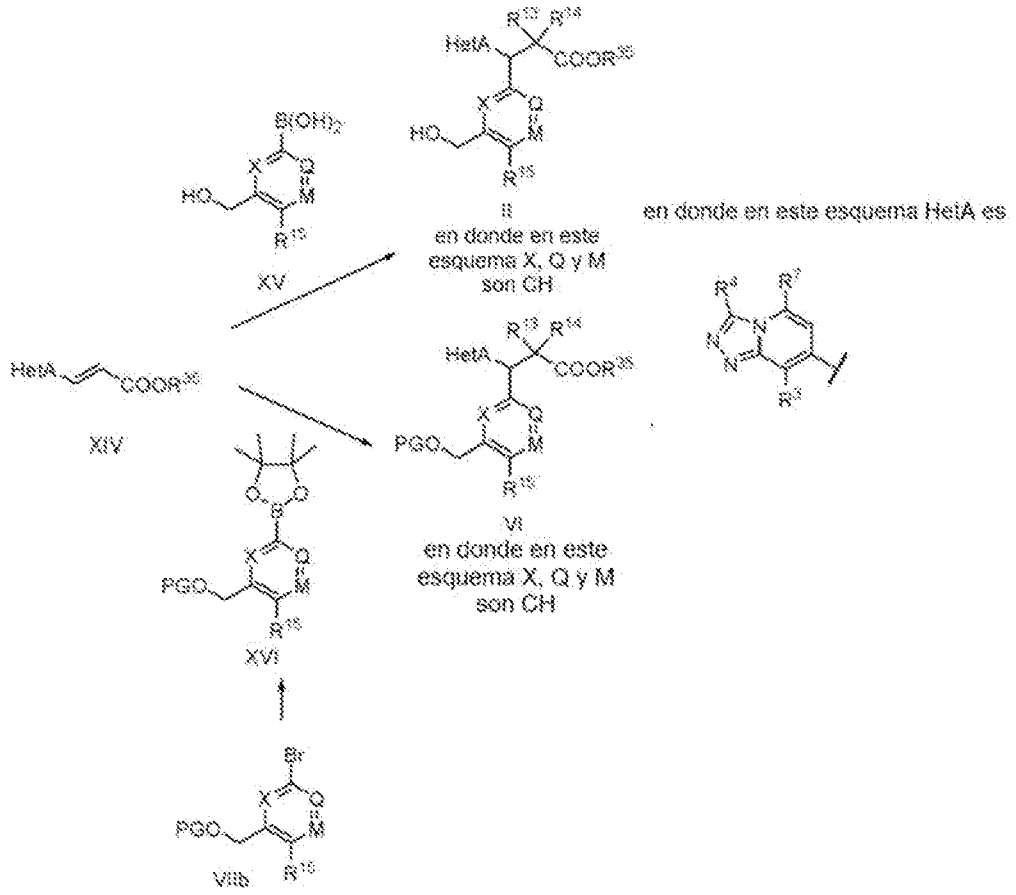
donde HetA-Br es



XIb

Como se muestra en el Esquema 3a, HetA-Br (XIb) se convierte en el compuesto XIV mediante un acoplamiento catalizado por paladio con el compuesto XII con un catalizador de paladio tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ en la presencia de un aditivo básico tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando se usa el compuesto XIII, el compuesto XIb (tal como se prepara como se muestra en el Esquema 5) se trata con un catalizador de paladio tal como Paladaciclo de Herrmann, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ en presencia de aditivos como cloruro de tetrabutilamonio hidratado o $P(o\text{-tol})_3$ y bases como sodio acetato, trietilamina, diisopropiletilamina o *N,N*-diciclohexilmetilamina en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DMF o DMA, a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

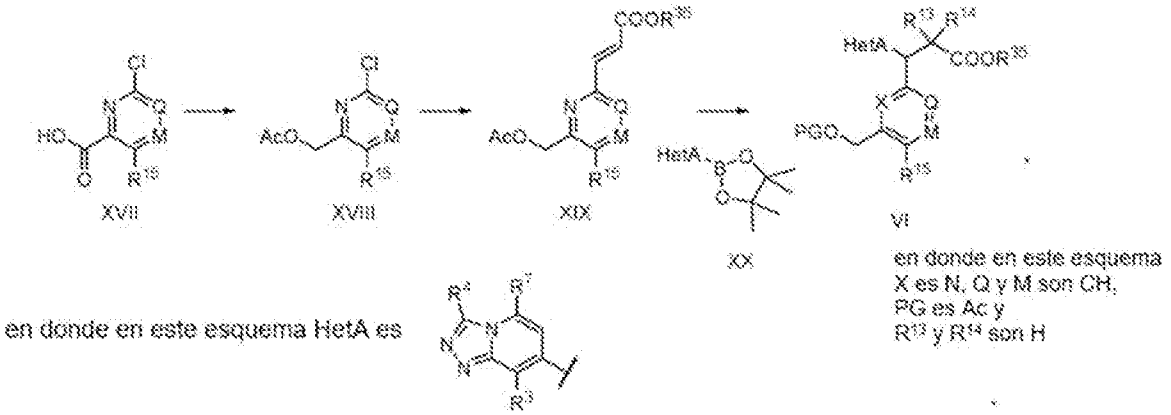
Esquema 3b



[0155] Como se muestra en el Esquema 3b, el Compuesto XIV (preparado como se muestra en el Esquema 3a) se convierte en el compuesto II, acoplándolo al compuesto XV, usando una reacción de adición de conjugado catalizada por rodio. Esta reacción de adición de conjugado se logra con un catalizador de rodio como $[Rh(COD)Cl]_2$ en presencia de una base como trietilamina, carbonato de sodio o KOH; en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua, THF, isopropanol o mezclas de los mismos; a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Estas condiciones de reacción se denominan en el presente documento "condiciones de reacción de adición de conjugado catalizada por rodio". El compuesto XIV se convierte en el compuesto VI tratándolo con el compuesto XVI en condiciones de reacción de adición

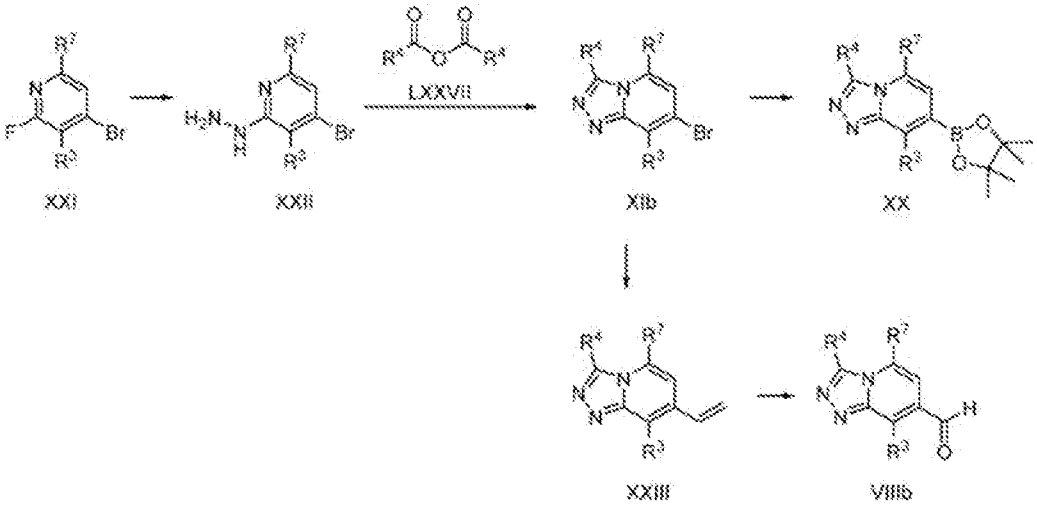
de conjugado catalizada por rodio. El compuesto VIIb se convierte en el compuesto XVI tratándolo con bis(pinacolato)diboro, un catalizador como $Pd(dppf)Cl_2$, un aditivo como KOAc en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como DMF, DMSO, tolueno o 1,4-dioxano a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema 4



[0156] Como se ilustra en el Esquema 4, el compuesto XVII se convierte en el compuesto XVIII mediante un proceso de tres etapas. En la primera etapa, el compuesto XVII se convierte en un éster (estructura no mostrada) usando un reactivo como cloruro de tionilo en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como metanol o etanol a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 50 ºC. En el segundo paso, el grupo éster formado en el paso uno se convierte en el alcohol correspondiente mediante reducción (no se muestra la estructura) con un reactivo como borohidruro de sodio en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC a aproximadamente 30 ºC. En el tercer paso, el alcohol formado en el paso dos se convierte en el compuesto XVIII usando condiciones de protección de acetilo. El compuesto XVIII se convierte en el compuesto XIX en condiciones de reacción de Heck usando el compuesto XIII, un catalizador como $Pd(OAc)_2$, aditivos como trietilamina y TBAB, en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como DMF a una temperatura de aproximadamente 120°. C. El compuesto XIX se convierte en el compuesto VI acoplándolo con el compuesto XX usando condiciones de reacción de adición de conjugado catalizada por rodio.

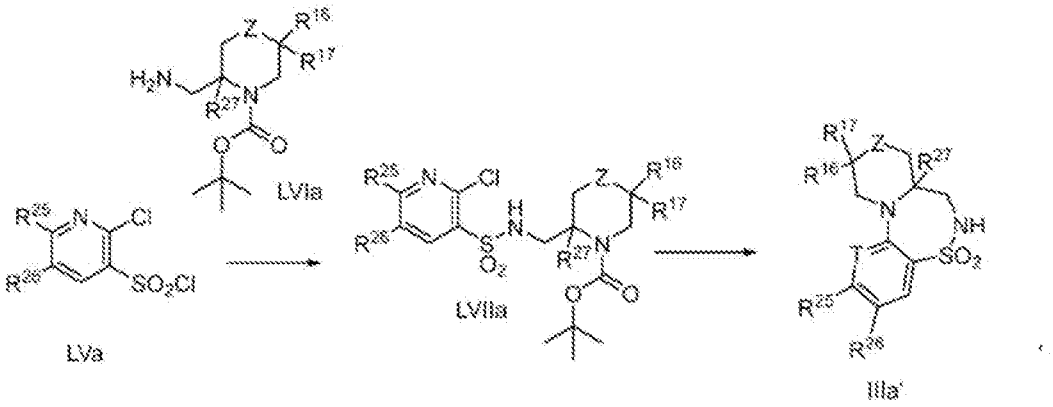
Esquema 5



[0157] Como se muestra en el Esquema 5, el compuesto XXI se convierte en el compuesto XXII mediante tratamiento con hidrazina acuosa a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65 ºC. El compuesto XXII se convierte en el compuesto XIb mediante una reacción de ciclación con un anhídrido de ácido tal como LXXVII. Alternativamente, el compuesto XXII se trata con R^4CO_2H (LXXVIII) en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como ácido propiónico a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140 ºC para proporcionar XIb. El compuesto XIb se convierte en el compuesto XX tratándolo con bis(pinacolato)diboro, $Pd(dppf)Cl_2$ y KOAc en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DMF, DMSO, tolueno o 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente 70 ºC-100 ºC. El compuesto XIb se convierte en

el compuesto XXIII mediante tratamiento con viniltrifluoroborato de potasio, un catalizador de paladio como $(Ph_3P)_4Pd$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$, una base tal como K_3PO_4, TEA, K_2CO_3 o NaOAc en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, a una temperatura de aproximadamente 100 ºC-110 ºC. El compuesto XXIII se convierte en el compuesto VIIIb mediante (i) tratamiento con ozono en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como diclorometano, MeOH o mezclas de los mismos, a una temperatura de aproximadamente -78 ºC seguido de la adición de trifenilfosfina o sulfuro de dimetilo, o (ii) tratamiento con OsO_4 en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, seguido de peryodato de sodio o (iii) tratamiento con $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ en presencia de peryodato de sodio en una reacción medio proporcionado por un disolvente tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua.

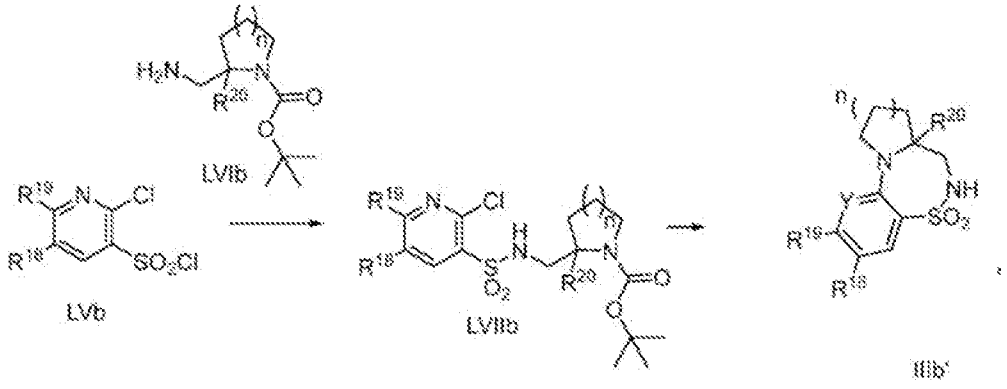
Esquema 10a



en el que T en este esquema es N

[0158] Como se representa en el Esquema 10a, el compuesto LVa se convierte en el compuesto LVIIa acoplándolo a un reactivo de amina LVIa usando una base tal como carbonato de potasio en un medio de reacción proporcionado por una mezcla de disolventes tales como THF y agua. Estas condiciones se denominan "condiciones de reacción de formación de sulfonamida". El compuesto LVIIa se convierte en compuestos IIIa' mediante un proceso de dos etapas. El primer paso de este proceso de dos pasos es la eliminación del grupo protector terc-butilcarboxilo para producir la amina libre (no se muestra la estructura de la amina libre). En esta primera etapa, el compuesto LVIIa se trata con TFA en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como diclorometano. Estas condiciones se denominan "condiciones de eliminación del grupo protector de tercbutilcarboxi". En el segundo paso de este proceso de dos pasos, la amina libre producida en el paso uno se cicla a IIIa' tratándola con una base como trietilamina o DIPEA a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura de reflujo de THF o tolueno hasta aproximadamente 160 ºC. en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como tolueno, DMSO o THF. Estas condiciones se denominan "condiciones de ciclación base". Cuando esta reacción se lleva a cabo con el compuesto LVIa en el que Z es N-Cbz, entonces el grupo Cbz del compuesto IIIa' se puede eliminar usando condiciones de hidrogenólisis tales como $Pd(OH)_2/C$ en H_2 en un disolvente tal como MeOH a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 50 ºC. Estas condiciones se denominan "condiciones de eliminación del grupo protector Cbz". La amina libre que se produce a partir de esta eliminación de Cbz puede luego metilarse mediante tratamiento con HCHO acuoso al 37 % y $NaBH_3CN$ en una mezcla de disolventes como MeOH:DCM (2:1) a un rango de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50 ºC. para proporcionar el compuesto IIIa' en el que Z es NMe.

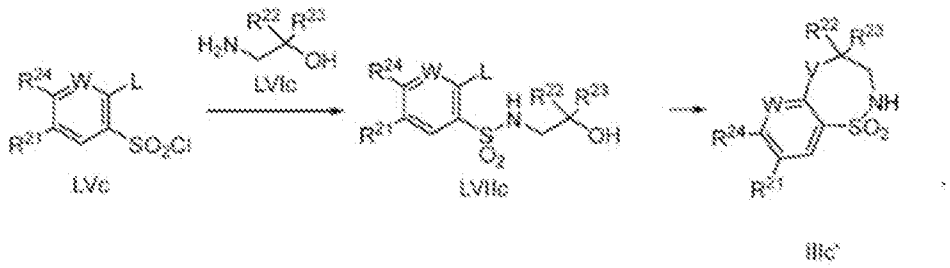
Esquema 10b



en el que Y en este esquema es N

[0159] Como se representa en el Esquema 10b, el compuesto LVb se convierte en el compuesto LVIIb mediante acoplamiento a un reactivo de amina LVIb (preparado como se muestra en el Esquema 11) usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. El compuesto LVIIb se convierte en el compuesto IIIb mediante un proceso de dos pasos. En esta primera etapa, el compuesto LVIIb se somete a condiciones de eliminación del grupo protector terc-butilcarboxi. En el segundo paso de este proceso de dos pasos, la amina libre producida en el paso uno se cicla a IIIb' usando condiciones de ciclación básica.

Esquema 10c

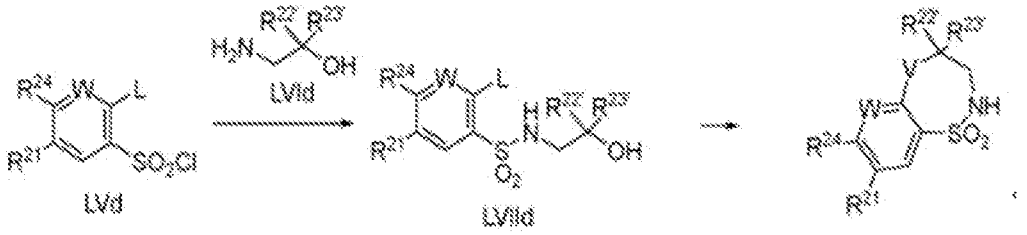


en el que en este esquema
cuando W es N, luego L es Cl
cuando W es CH, luego L es F

en el que V en este esquema es O

[0160] Como se representa en el Esquema 10c, el compuesto LVc se convierte en el compuesto LVIIc acoplándolo a un reactivo de amina LVIc usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. El compuesto LVIIc se convierte en el compuesto IIIc' tratándolo con una base tal como carbonato potásico o terc-butóxido potásico en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DMSO o agua, o mezclas de los mismos, a un rango de temperatura de aproximadamente 80 ºC a unos 110 ºC durante un tiempo comprendido entre 2 y 40 horas. Estas condiciones se denominan "condiciones de ciclación básica alternativas". En el reactivo de amina, LVIc, cuando R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar una azetidina, pirrolidina o piperidina, el átomo de nitrógeno de la azetidina, pirrolidina o piperidina se protege con un grupo protector como grupo terc-butilcarboxilo. Este grupo protector podría entonces eliminarse después de que se haya formado el compuesto IIIc' usando "condiciones de eliminación del grupo protector de terc-butilcarboxi".

Esquema 10d

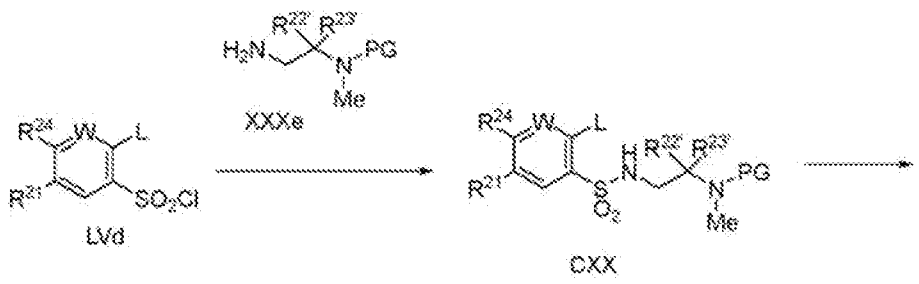


en el que
cuando W es N, luego L es Cl
cuando W es CH, luego L es F

en el que V es O

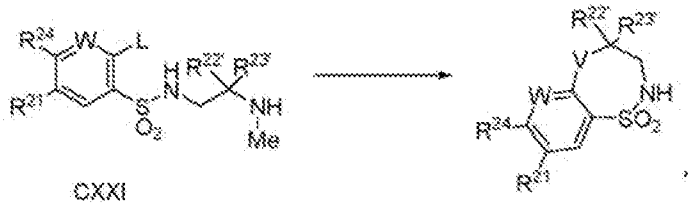
[0161] Como se representa en el Esquema 10d, el compuesto LVd se convierte en el compuesto LVIId acoplándolo a un reactivo de amina LVId usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. El compuesto LVII se convierte en el compuesto III' usando condiciones de ciclación de bases alternativas. en donde cuando W es N, entonces L es Cl cuando W es CH, entonces L es F

Esquema 10e



en el que

donde W es N, luego L es Cl
donde W es CH, luego L es F



CXXI IIId'

en donde V es NMe

[0162] Como se representa en el Esquema 10e, el compuesto LVd se convierte en el compuesto CXX acoplándolo a un reactivo de amina XXXe usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. El compuesto CXX se convierte en el compuesto CXXI mediante la eliminación del grupo protector (PG) usando condiciones de eliminación del grupo protector Cbz cuando PG es Cbz. El compuesto CXXI se convierte en el compuesto III usando condiciones de ciclación básica alternativas.

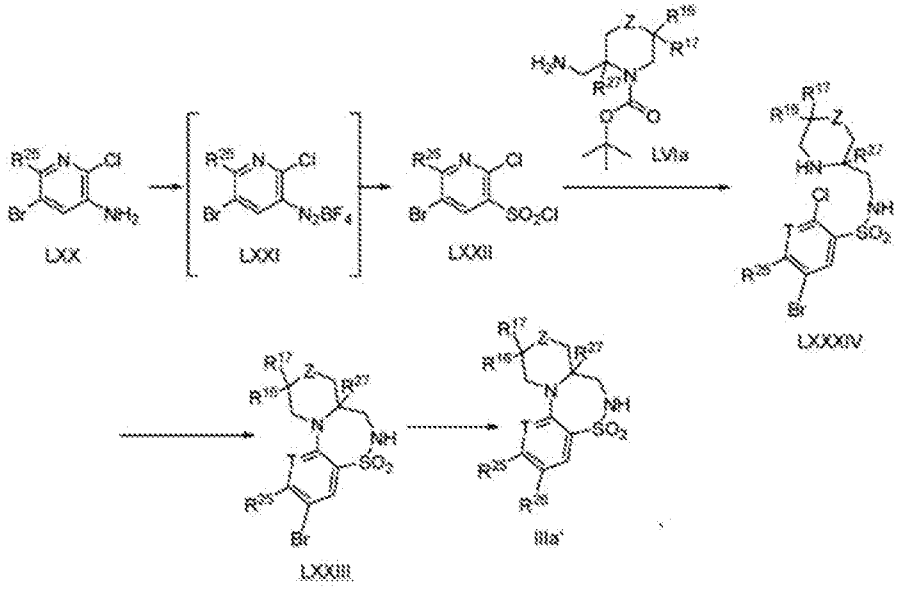
Esquema 11



LX LXI LVIb

[0163] Como se describe en el Esquema 11, el compuesto LX se convierte en el compuesto LXI tratando el compuesto LX con una base tal como LDA en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como THF, éter, hexanos, tolueno y mezclas de los mismos y luego añadiendo un haluro de alquilo. reactivo R^{20}-LG (LXXXII). El compuesto LXI se convierte en el compuesto LVIb usando un catalizador que es un sólido de grano fino compuesto principalmente de níquel derivado de una aleación de níquel-aluminio, tal como níquel Raney, en un medio de reacción proporcionado por una mezcla de solventes tal como metanol y amoníaco acuoso, bajo una atmósfera de hidrógeno.

Esquema 12a

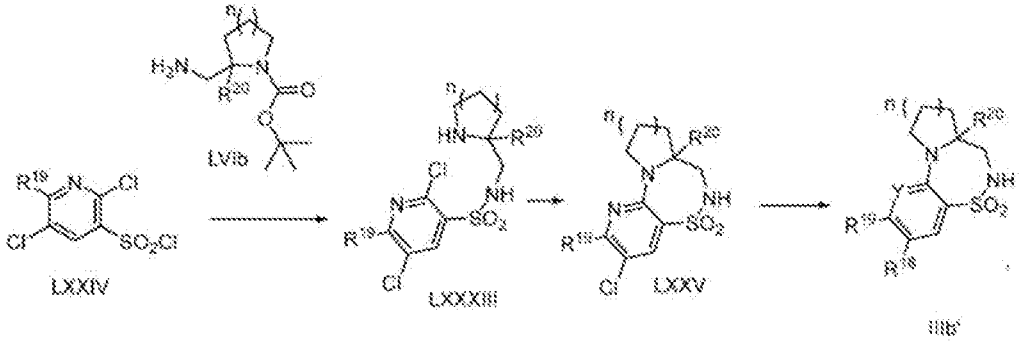


LXX LXXII LXXIII LVIa LXXXIV IIIa'

en donde en este esquema R^{26} es CN

[0164] Como se muestra en el Esquema 12a, el compuesto LXX se convierte en el compuesto LXXI tratándolo con HBF_4 y nitrito de terc-butilo en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0 ºC. El compuesto LXXI, mostrado entre paréntesis arriba, no se aísla y se convierte en el compuesto LXXII añadiendo la solución de reacción que contiene LXXI a una solución separada de CuCl en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como el ácido acético que se satura burbujeando con gas de SO_2. El compuesto LXXII se convierte en el compuesto LXXXIV usando un proceso de dos etapas en el que el compuesto LXXII se acopla con el compuesto LVIa usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. A continuación, este producto se somete a condiciones de eliminación del grupo protector *terc*-butilcarboxilo para proporcionar el compuesto LXXXIV. El compuesto LXXXIV se convierte en el compuesto LXXIII usando una condición de ciclación catalizada por base o una condición de ciclación catalizada por base alternativa. El compuesto LXXIII se convierte en los compuestos IIIa', en los que R^{26} es -CN, mediante una reacción de cianación catalizada por paladio. Esta reacción de cianación se logra mediante el uso de un catalizador de paladio como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd_2(dba)_3$, usando cianuro de zinc, zinc como aditivo y con o sin X-Phos agregado, en un medio de reacción proporcionado por un solvente. tales como DMF o DMA, a una temperatura de aproximadamente 110 ºC a aproximadamente 140 ºC durante un intervalo de tiempo de 3-16 horas. Estas condiciones se denominan "condiciones de reacción de cianación catalizada por paladio".

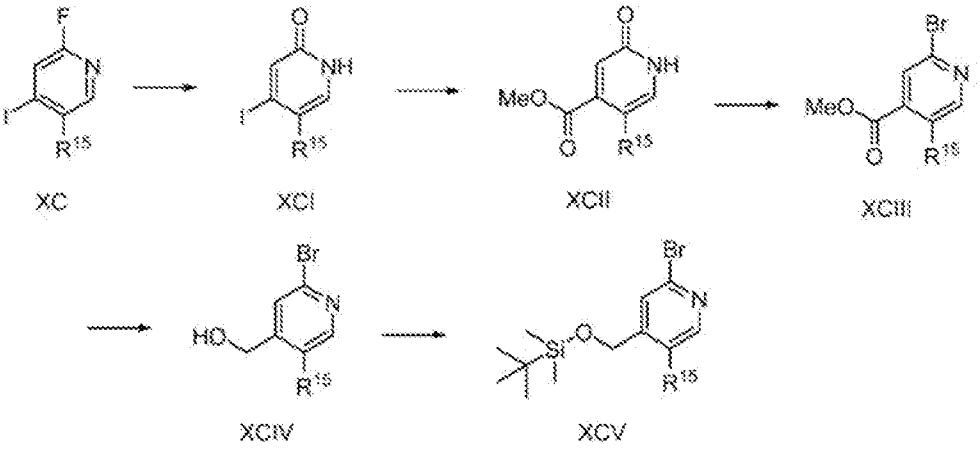
Esquema 12b



en donde en este esquema R^{18} es CN y Y es N

[0165] Como se muestra en el Esquema 12b, el compuesto LXXIV se convierte en el compuesto LXXXIII usando un proceso de dos etapas en el que el compuesto LXXIV se acopla con el compuesto LVIb (preparado como se muestra en el Esquema 11) usando condiciones de reacción de formación de sulfonamida. A continuación, este producto se somete a condiciones de eliminación del grupo protector terc-butilcarboxilo para proporcionar el compuesto LXXXIII. El compuesto LXXXIII se convierte en el compuesto LXXV usando una condición de ciclación catalizada por base o una condición de ciclación catalizada por base alternativa. El compuesto LXXV se convierte en el compuesto IIIb', en el que R^{18} es -CN, usando condiciones de reacción de cianación catalizada por paladio.

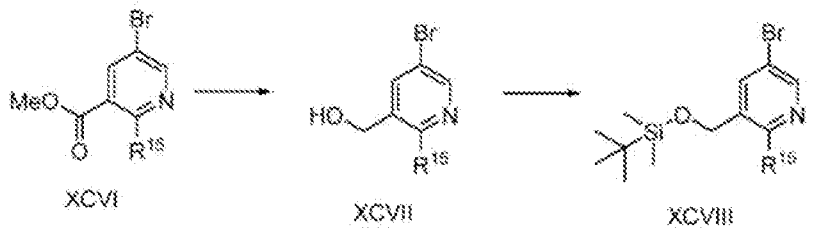
Esquema 13



[0166] Como se muestra en el Esquema 13, el compuesto XC se convierte en el compuesto XCI sometiéndolo a condiciones de hidrólisis ácida tales como HCl acuoso en un medio de reacción proporcionado por disolventes tales como agua, dioxano, THF o mezclas de los mismos a un rango de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a

sobre la temperatura de reflujo del disolvente. El compuesto XCI se convierte en el compuesto XCII en condiciones de carbonilación, empleando un catalizador como $Pd(OAc)_2$, un aditivo como dccp·$2HBF_4$ en presencia de una base como K_2CO_3 en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como MeOH en un rango de temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente temperatura de reflujo del disolvente bajo una atmósfera de CO en un rango de presión de aproximadamente 15 psi a aproximadamente 50 psi. El compuesto XCII se convierte en XCIII tratándolo con $POBr_3$ en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como tolueno a un intervalo de temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente temperatura de reflujo del disolvente. El compuesto XCIII se convierte en el compuesto XCIV mediante reducción con un reactivo tal como borohidruro de sodio en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 30 ºC. El compuesto XCIV se convierte en el compuesto XCV sometiéndolo a condiciones del grupo protector TBS.

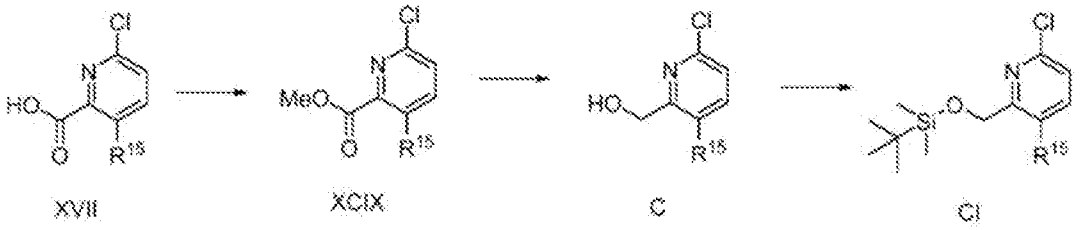
Esquema 14



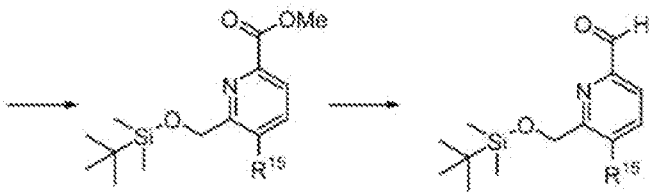
XCVI XCVII XCVIII

[0167] Como se muestra en el Esquema 14, el compuesto XCVI se convierte en el compuesto XCVII mediante reducción con un reactivo tal como borohidruro de sodio en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 30 ºC. El compuesto XCVII se convierte en el compuesto XCVIII sometiendo a XCVII a condiciones del grupo protector TBS.

Esquema 15



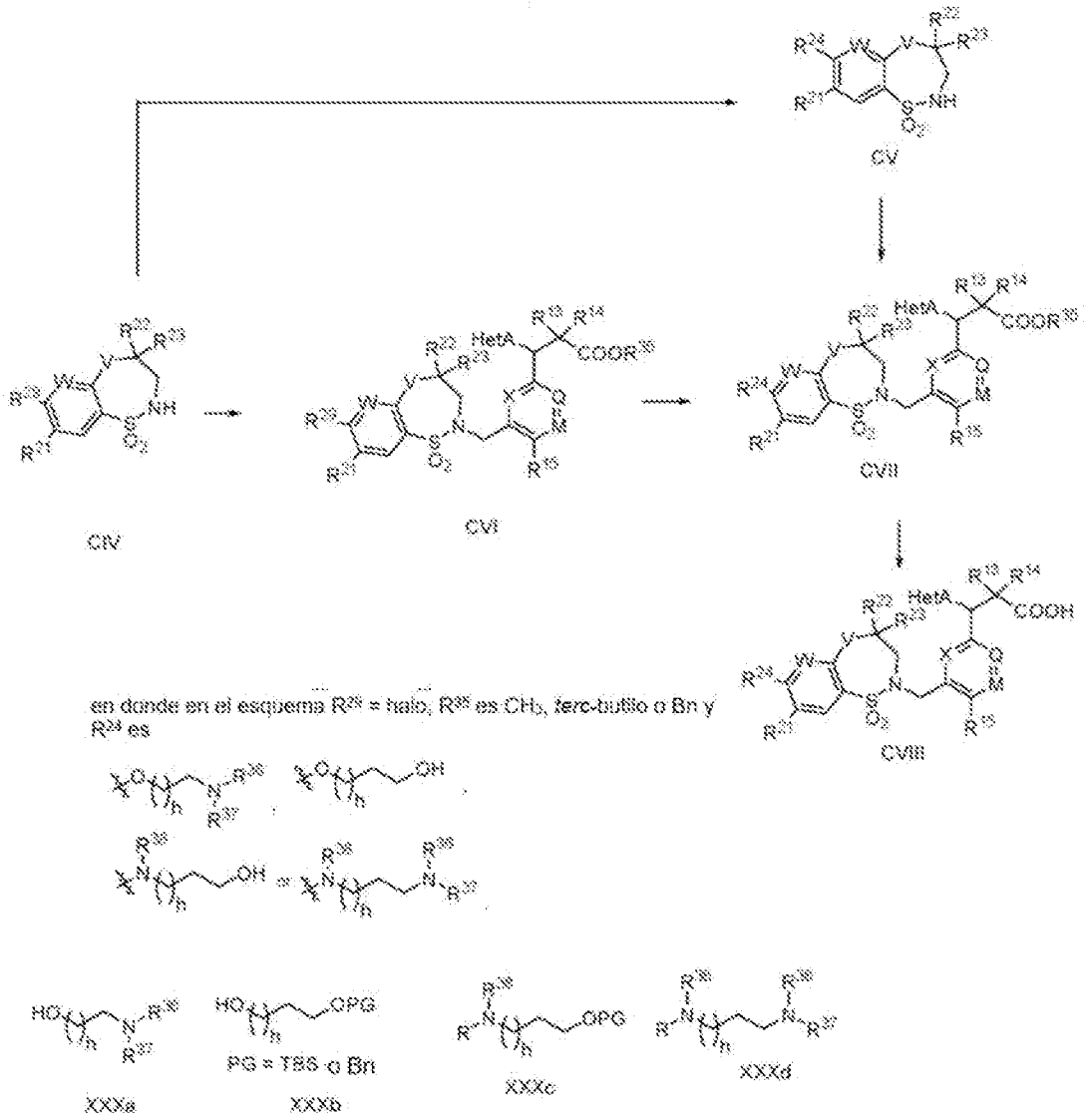
XVII XCIX C CI



CII CIII

[0168] Como se muestra en el Esquema 15, el compuesto XVII se convierte en el compuesto XCIX usando cloruro de tionilo en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como metanol a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 50 ºC. XCIX se convierte en el compuesto C mediante reducción con un reactivo tal como borohidruro de sodio en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como THF a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 30 ºC. El compuesto C se convierte en el compuesto CI sometiendo C a condiciones del grupo protector TBS. El compuesto CI se convierte en el compuesto CII en condiciones de carbonilación, empleando un catalizador como $Pd(dppf)_2Cl_2$ en presencia de una base como TEA en un medio de reacción proporcionado por disolventes como MeOH, DMF o mezclas de los mismos a un rango de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 ºC bajo una atmósfera de CO en un intervalo de presión de aproximadamente 15 psi a aproximadamente 50 psi. El compuesto CII se convierte en CIII tratándolo con DIBAL-H en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como diclorometano a una temperatura que oscila entre aproximadamente-78 ºC y aproximadamente-50 ºC.

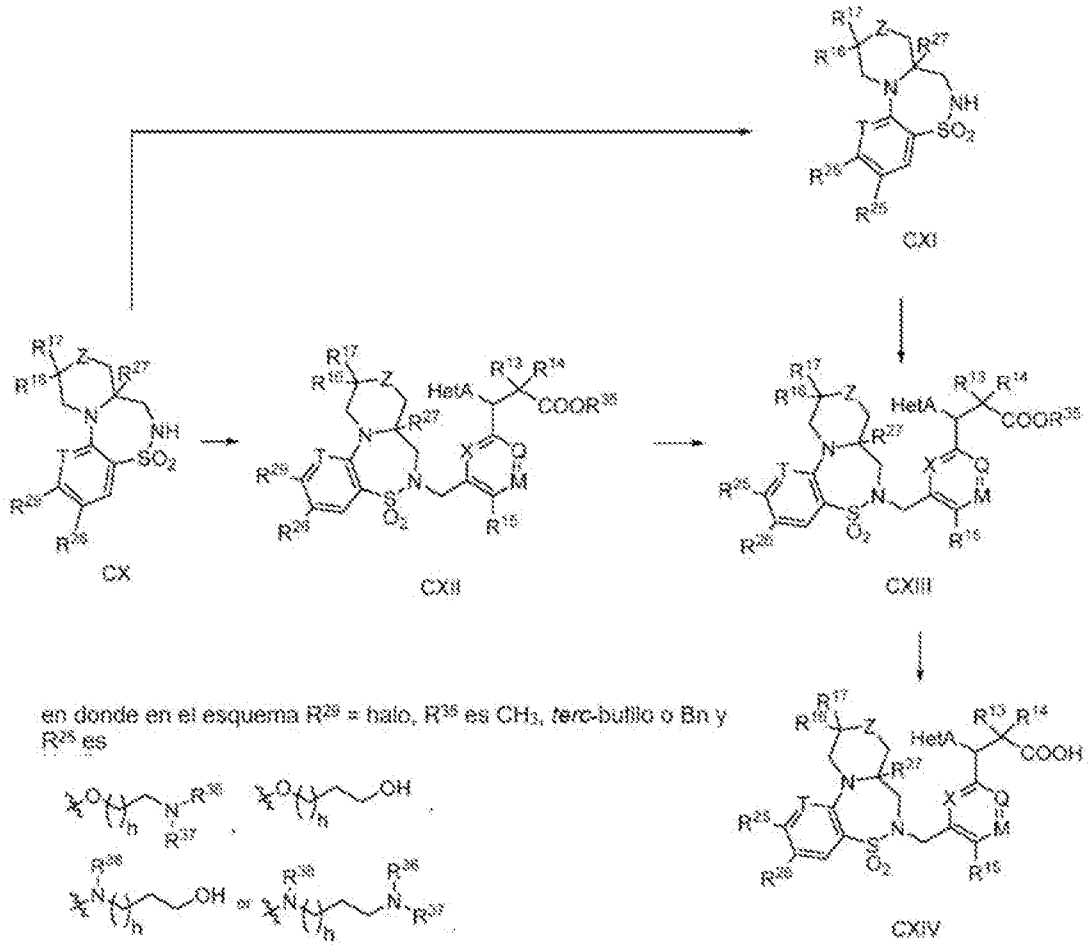
Esquema 16



[0169] Como se muestra en el Esquema 16, el compuesto CVIII se prepara a partir del compuesto CIV mediante varias vías diferentes dependiendo de las condiciones utilizadas y de la elección del sustituyente R^{24}. Por ejemplo, el compuesto CIV se convierte en el compuesto CV mediante una reacción de dos pasos. En el primer paso, el compuesto XXXa o XXXb se trata con tBuOK o NaH en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como t-butanol cuando se usa tBuOK o THF cuando se usa NaH. A continuación, el producto de esta primera etapa se añade a una solución del compuesto CIV en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DMSO a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 ºC. Alternativamente, el CIV compuesto se convierte en CV compuesto mediante un proceso diferente de dos pasos. En el primer paso, el compuesto XXXa o XXXb se trata con tBuOK o NaH en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como t-butanol cuando se usa tBuOK o THF cuando se usa NaH. A continuación, el producto de este primer paso se agrega a una solución del compuesto CIV en un medio solvente como tolueno en condiciones de catálisis de paladio usando reactivos como NaH, Pd_2dba_3, 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, a una temperatura que varía desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Alternativamente, el compuesto CIV se convierte en el compuesto CV tratando el compuesto CIV con el compuesto XXXc o XXXd en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DMSO a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 ºC. El compuesto CV se convierte en el compuesto CVII acoplándolo con el compuesto II en condiciones de reacción de Mitsunobu. Alternativamente, el compuesto CV se convierte en el compuesto CVII acoplándolo con el compuesto V en una reacción de alquilación. Esta reacción de alquilación se realiza tratando el compuesto CV con una base como hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o K_2CO_3, en un medio de reacción proporcionado por disolventes como THF, DMF, CH_3CN o mezclas de los mismos. A continuación, se añade el compuesto V a esta mezcla para proporcionar el compuesto CVII. Estas condiciones se denominan "condiciones de reacción de alquilación". El compuesto CIV se convierte en el compuesto CVI acoplándolo con II en condiciones de reacción de Mitsunobu. Alternativamente, el compuesto CIV se convierte en el compuesto CVI acoplándolo con el compuesto V en

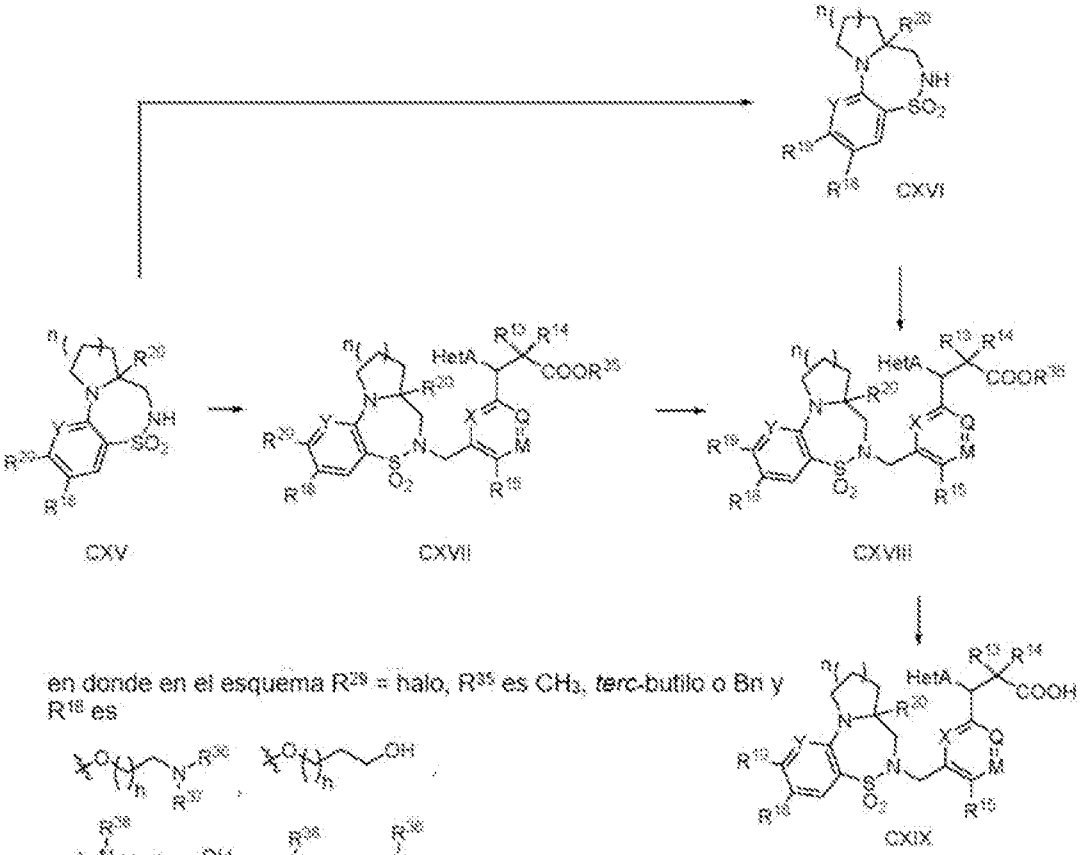
condiciones de reacción de alquilación. El compuesto CVI se convierte en CVII usando las condiciones descritas anteriormente para la conversión del compuesto CIV en el compuesto CV. El compuesto CVII se convierte en el compuesto CVIII en condiciones de reacción de hidrólisis básica. Alternativamente, la hidrólisis también se realiza en condiciones ácidas usando TFA en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como DCM a un intervalo de temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Estas condiciones se denominan "condiciones de hidrólisis ácida". En los casos en los que R^{35} es Bn, se emplean condiciones de hidrogenación para la eliminación del grupo bencilo, tales como condiciones de hidrogenación por transferencia usando Pd/C como catalizador y ciclohexadieno en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como etanol en un rango de temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. temperatura hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Alternativamente, el grupo bencilo se elimina usando $Pd(OH)_2/C$ al 10 % o Pd/C al 10 % en un medio de reacción tal como metanol como disolvente en un intervalo de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50 ºC bajo una atmósfera de H_2 gaseoso en el que la reacción se puede realizar en un matraz de reacción convencional o usando un reactor de hidrogenación de flujo continuo. Las condiciones anteriores para eliminar un grupo bencilo se denominan "condiciones de desprotección de bencilo". Cuando se usan los compuestos XXXb y XXXc, el grupo protector, PG, se elimina usando condiciones de desprotección de TBS cuando PG es TBS o condiciones de grupo protector bencilo cuando PG es bencilo.

Esquema 17

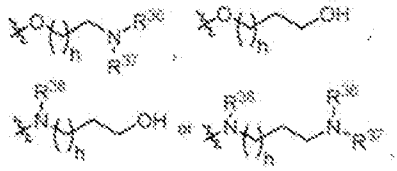


en donde en el esquema R^{28} = halo, R^{35} es CH_3, *terc*-butilo o Bn y R^{25} es

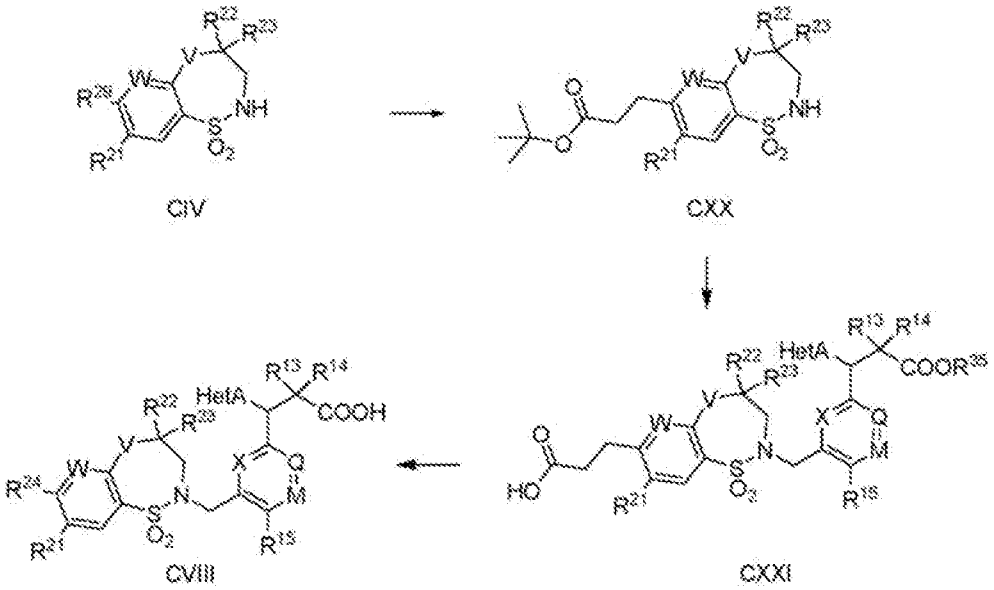
Esquema 18



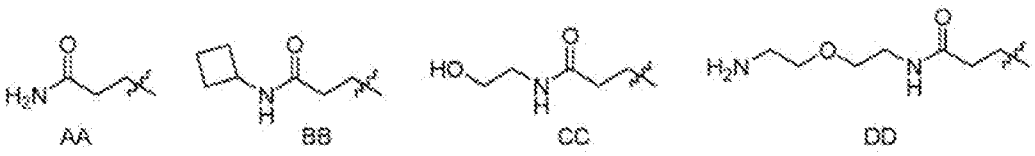
en donde en el esquema R^{29} = halo, R^{35} es CH_3, *terc*-butilo o Bn y R^{18} es



Esquema 19



donde en el esquema R^{29} = halo, R^{35} es CH_3 o Bn y R^{24} es:



[0170] Como se muestra en el Esquema 19, el compuesto CVIII se prepara a partir del compuesto CIV mediante una vía que avanza a través de los intermedios clave CXX y CXXI. El compuesto CIV se transforma en el compuesto CXX mediante una secuencia de dos pasos. En el primer paso, usando las condiciones de reacción de Heck, el compuesto CIV donde R^{29} es halo se convierte en el compuesto CIV donde R^{29} es $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$ (estructura no mostrada), usando acrilato *de terc*-butilo, un catalizador como acetato de paladio, aditivos como trietilamina y 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como DMF a una temperatura de aproximadamente 120 ºC. En el segundo paso, el compuesto CIV donde R^{29} es $(CH_3)_3(C)C(O)CH=CH$-se reduce al compuesto CIV donde R^{29} es $(CH_3)_3(C)C(O)CH_2CH_2$ (Compuesto CXX) bajo una atmósfera de gas hidrógeno, a una presión de aproximadamente 50 psi, usando un catalizador tal como paladio sobre carbono, en un medio de reacción proporcionado por un disolvente tal como metanol a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. El compuesto CXX se transforma en el compuesto CXXI mediante una secuencia de dos pasos. En el primer paso, el compuesto CXX y el compuesto II (mostrado en el Esquema 1) se acoplan en condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe anteriormente en el Esquema 1. En el segundo paso, el grupo protector terc-butilcarboxi se elimina en las condiciones de reacción descritas anteriormente en el Esquema 10a. El compuesto CXXI se transforma en el compuesto CVIII mediante una secuencia de reacción de dos pasos o una secuencia de reacción de tres pasos dependiendo del sustituyente R^{24}. Si el sustituyente R^{24} contiene una amida primaria (sustituyente AA), una amida secundaria sustituida con ciclobutilo (sustituyente BB) o un grupo amida de etanolamina (sustituyente CC), entonces se utiliza la secuencia de reacción de dos pasos. En el primer paso de la secuencia de reacción de dos pasos, se forma un enlace amida con la amina apropiada en presencia de aditivos como HATU y DIPEA en un medio de reacción proporcionado por un disolvente como DMF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. En el segundo paso de la secuencia de reacción de dos pasos, el grupo protector ácido R^{35} se elimina en condiciones de hidrólisis básica (R^{35} = metilo) o en condiciones de hidrogenación (R^{35} = Bn) como se describe en el Esquema 16. En el caso en que el sustituyente R^{24} es el grupo *N*-(2-(2-aminoetoxi)etil)propionamida (sustituyente DD), se sigue la secuencia de reacción de tres pasos. Esta secuencia de reacción de tres pasos consta de la secuencia de reacción de dos pasos anterior seguida de la adición de un tercer paso en el que se desprotege el NH_2 terminal del sustituyente DD. La desprotección del grupo Boc en las condiciones de eliminación del grupo protector terc-butilcarboxi descritas en el Esquema 10a.

[0171] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente aspectos de la invención y varias formas de realización preferidas.

[0172] Para obtener los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

[0173] Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente. Cuando las soluciones se caracterizan como "secas", generalmente se secaron sobre un agente secante como Na_2SO_4 o $MgSO_4$. Cuando se "concentraron" mezclas, soluciones y extractos, normalmente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida.

[0174] La cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas de gel de sílice prerevestidas de 2,5 cm x 7,5 cm, 250 µm o 5,0 cm x 10,0 cm, 250 µm de gel de sílice Merck 60 F254.

[0175] La cromatografía en columna flash en fase normal se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) eluyendo con NH_3 2 M en $MeOH/CH_2Cl_2$, a menos que se indique lo contrario.

[0176] Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en un MSD Agilent serie 1100 usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calculada) corresponde a la masa exacta.

[0177] La cromatografía líquida de alta resolución se realizó como se describe para los compuestos individuales. La purificación del compuesto se realizó en algunos casos mediante HPLC ácida que implicó la purificación en un sistema de HPLC de fase inversa utilizando diferentes fases móviles que comenzaron inicialmente con una fase móvil de 5% de ACN en H_2O (ambas con 0,05% de TFA) que se mantuvo durante 1 min. A continuación, se cambió a un gradiente de 5-99 % de ACN durante 6 min, que se mantuvo a 99 % de ACN durante 3 min, con un caudal de 80 ml/min. Se utilizaron las siguientes columnas con tapa terminal: Waters Xbridge Prep OBD C18 (tamaño de poro 130 Å, área de superficie 185 m^2/g, carga de carbono del 18 %), Phenomenex Luna C18 (tamaño de poro 100 Å, área de superficie 440 m^2/g, carbono carga del 19 %), Phenomenex Synergi-Max C18 (tamaño de poro 100 Å, área de superficie 475 m^2/g, carga de carbono de 11-19 %), SunFire Prep C18 OBD (tamaño de poro 100 Å, área de superficie 340 m^2/g, carga de carbono del 16 %) y Phenomenex Gemini (tamaño de poro 110 Å, área de superficie 375 m^2/g, carga de carbono del 14 %).

[0178] La SFC se realizó como se describe para compuestos individuales usando las siguientes columnas de fase estacionaria Chiralpak EA-H, Chiralpak IG, Chiralpak IC, Chiralpak AS-H, Chiralcel OJ-H, Chiralcel OZ-H, Phenomenex cellulose-2, Whelk O1 (S, S). Las fases móviles utilizadas se describen en los escritos experimentales individuales y generalmente consistían en cantidades variables de CO_2 y disolventes alcohólicos como metanol, etanol, isopropanol, EtOH/H_2O que contenían 0,1% de NH_3.

[0179] Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros DRX modelo Bruker. El formato de los datos de RMN ^1H a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano o al protio residual en el disolvente (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración).

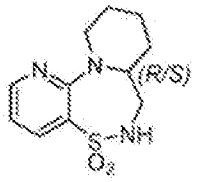
[0180] Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw (CambridgeSoft, Cambridge, MA) o ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

[0181] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en este documento no están calificadas con el término "acerca de". Se entiende que, ya sea que el término "aproximadamente" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluidos equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0182] Siempre que un rendimiento se da como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones de reactivos que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

Intermedio 1: 7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0183]

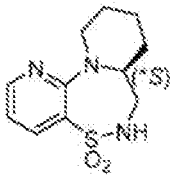


[0184] Paso A: 2-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió K_2CO_3 (22,6 g, 163 mmol) a una mezcla de 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,08 g, 233,7 mmol), en THF (525 mL) y H_2O (105 ml). Después se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (33,0 g, 156 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: hexanos/acetato de etilo, 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (60 g, 99%) como un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389,1; m/z encontrado, 290,1 $[M\text{-}BOC + H]^+$. RMN ^1H (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 (dt, *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).

[0185] Paso B: 5,5-dióxido de 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'f][1,2,5]tiadiazepina. Se añadió una solución de TFA al 20 % en DCM (165 ml, 2,15 mol) a 2-((2-cloropiridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (55,0 g, 141 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se volvió a disolver en tolueno (645 ml). Se añadió TEA (119,1 ml, 857,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: hexanos/acetato de etilo, 1:0 a 0:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (31 g, 82 % (pureza del 95 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 2: (**S*)-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

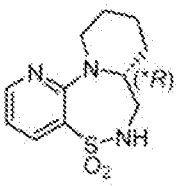
[0186]



[0187] La mezcla racémica de enantiómeros 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-*6H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 1, 31 g) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 70 % CO_2, 30 % MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (14,6 g) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 3: (**R)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

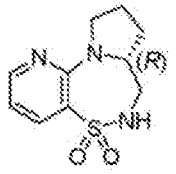
[0188]



[0189] El segundo isómero eluido de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 2 (15,2 g) se denominó (**R*). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 4: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0190]



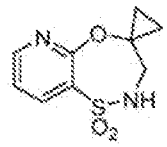
[0191] Paso A: (*R*)-2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc-butilo.* Se añadió agua (17 mL) a una solución de (*R*)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,50 g, 37,4 mmol) en THF. Se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (3,67 g, 26,6 mmol) y cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (5,25 g, 24,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: EtOAc/DCM del 0 al 20 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (8,9 g, 95 %). RMN ^1H (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).

[0192] Paso B: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió TFA en DCM (1:4 v/v, 80 mL) a (*R*)-2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,50 g, 22,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se añadieron THF (80 mL) y TEA (20 ml, 143,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna

(eluyente: EtOAc del 0 al 30 %/DCM, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4,7 g, 86 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,1; m/z encontrado, 240,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 5: 2',3'-Dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0193]

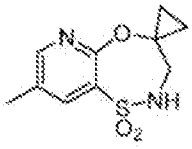


[0194] Paso A: 2-Cloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (13,0 g, 61,3 mmol) en THF (30 mL) a una mezcla de 1-(aminometil)ciclopropanol (5,0 g, 57 mmol), K_2CO_3 (15,0 g, 109 mmol), THF (20 mL) y H_2O (10 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (150 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{11}ClN_2O_3S$, 262,0; m/z encontrado, 262,8 $[M+H]^+$.

[0195] Paso B: 1',1'-dióxido de 2',3'-Dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]. Se añadió en porciones *t*-BuOK (10 g, 89 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida (10 g) en DMSO (50 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 4 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y el pH se ajustó a pH ~6 con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 1:4, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 47%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{10}N_2O_3S$, 226,0; m/z encontrado, 227,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 6: 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0196]



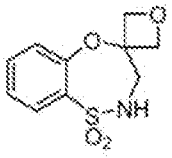
[0197] Paso A: 2-cloro-*N*((1-hidroxiciclopropil)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (89,0 g, 394 mmol) en THF (300 mL) a una mezcla de 1-(aminometil)ciclopropanol (68,5 g, 413 mmol) y K_2CO_3 (136 g, 984 mmol) en THF (1,3 L) y H_2O (400 mL) mientras se mantiene la temperatura interna entre 0 y 5 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 1, 300 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/etanol, 9:3:1 a 3:1:0, elución en gradiente), seguido de trituración en MTBE (120 mL) para proporcionar el compuesto del título (42 g, 39%). EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$, 276,1; m/z encontrado, 276,8 $[M+H]^+$.

[0198] Paso B: 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió una solución acuosa de K_2CO_3 (3 M, 152 mL) a una mezcla de 2-cloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida (42,0 g, 152 mmol) en DMSO (800 mL) y la solución se agitó a 95 ºC durante 40 horas en una atmósfera de N_2. Se obtuvo una suspensión de color marrón oscuro. La mezcla se diluyó con H_2O (1,5 L) y se añadió HCl 4 N en MeOH a la solución hasta que el pH fue ~7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 L y luego 500 mL x 6). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (1 L), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:1 a 1:4, elución en gradiente) y se trituró en MTBE (100 mL) durante 0,5 horas para proporcionar el compuesto del título (21,5 g, 59 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{12}N_2O_3S$, 240,1; m/z encontrado, 241,3. $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 7: 2,3-Dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido.

[0199]

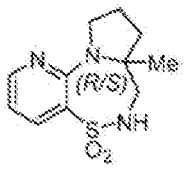


[0200] Paso A: 2-fluoro-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida. Una mezcla de 3-(aminometil)oxetan-3-ol (30,0 g, 291 mmol), cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (38,0 g, 195 mmol), K_2CO_3 (23,0 g, 217 mmol), THF (240 ml)) y H_2O (60 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40 g) que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{12}FNO_4S$, 261,1; m/z encontrado, 262,2 $[M+H]^+$.

[0201] Paso B: 2,3-Dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano]1,1-dióxido. Una mezcla de 2-fluoro-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)bencenosulfonamida (40 g), *t*-BuOK (47,0 g, 419 mmol) y DMSO (150 mL) se roció con N_2 durante 5 minutos y se agitó a 95 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH ~2 con HCl acuoso 5 N y se vertió en H_2O (50 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con H_2O (30 mL) y éter de petróleo (20 mL). El sólido se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo (4:1, 50 mL) y se filtró, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (23,6 g, 62%) en forma de un sólido amarillo. Para obtener una segunda porción del compuesto del título, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar una segunda porción del compuesto del título, que se purificó mediante HPLC preparativa usando un Phenomenex Synergi Max-RP. Columna de 250 x 50 mm x 10 µm (eluyente: de 10% a 40% (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,225% de HCOOH) para producir un producto puro. El producto se suspendió en agua (20 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (6,35 g) en forma de un sólido amarillo. El compuesto total obtenido de este experimento fue 30,0 g. CL-EM (ESI): T_R = 3,27 min, masa calculada para $C_{10}H_{11}NO_4S$ 241,0, m/z encontró 242,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 6,6Hz, 2H).

Intermedio 8: 5,5-dióxido de 7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina.

[0202]



[0203] Paso A: 2-ciano-2-metilpirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (20 ml, 2,5 M en *n*-hexano, 50 mmol) a una solución de diisopropilamina (8,6 ml, 61 mmol) y THF (120 mL) a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y se añadió gota a gota a una solución de 2-cianopirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo (8,0 g, 41 mmol) en THF (150 mL) a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 2 horas y luego se trató con MeI (5,0 ml, 80 mmol). Esta mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas antes de apagarla con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 50:1 a 5:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 58%) en forma de un aceite amarillo.

RMN ^{1}H (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).

[0204] Paso B: 2-(aminometil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo. Se añadió Ni Raney (1 g) a una mezcla de 2-ciano-2-metilpirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo (1,0 g, 4,8 mmol), metanol (20 mL) y NH_3 acuoso al 25 % (5 mL) en atmósfera de Arkansas. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas tal como Celite® y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (750 mg, 74%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (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).

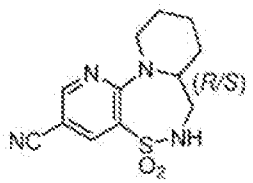
[0205] Paso C: 2-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (3,5 g, 16 mmol) a una mezcla de 2-(aminometil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo (3,6 g, 17 mmol), K_2CO_3 (2,74 g, 20,0 mmol) en THF (60 mL) y H_2O (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de diluir con H_2O (25 mL) y extraer la capa acuosa con acetato de etilo (50 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 5:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 85%). EM (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$, 389,1; m/z encontrado, 412,0 $[M+Na]^+$.

[0206] Paso D: 2-cloro-*N*-((2-metilpirrolidin-2-il)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (6,5 ml, 85 mmol) a una solución de 2-((2-cloropiridin-3-sulfonamido)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,5 g, 14 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{16}ClN_3O_2S$, 289,1; m/z encontrado, 289,9 $[M+H]^+$.

[0207] Paso E: 7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió DIPEA (9,1 ml, 55 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-((2-metilpirrolidin-2-il)metil)piridin-3-sulfonamida (4,0 g, 14 mmol) y DMSO (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 160 ºC durante 6 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y la mezcla resultante se lavó con H_2O (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Phenomenex Gemini, 150 x 25 mm x 5 µm (eluyente: 15 % a 35 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,05 % de NH_3) para proporcionar el compuesto del título. El producto se suspendió en agua (50 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 82%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 9: 5,5-dióxido de 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo.

[0208]



[0209] Paso A: Cloruro de 5-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (29,0 ml, 189 mmol) a una solución de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (25,0 g, 121 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y la temperatura de la solución se mantuvo entre 0° C a 5 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos antes de añadir nitrito de *terc*-butilo (22,0 ml, 185 mmol) gota a gota bajo una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante otras 2 horas para dar la solución uno. Mientras se agitaba la solución uno, se preparó una segunda solución separada en la que se enfrió a 0 ºC una mezcla de cloruro de cobre(I) (18,0 g, 182 mmol) y ácido acético (200 mL) y se burbujeó gas SO_2 a través de la solución. (> 1,3 M) durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota la solución uno a la solución dos a 0 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (30 mL x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo) para dar el compuesto del título (24,5 g, 71%) en forma de un líquido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

[0210] Paso B: 2-(((5-bromo-2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (18,1 g, 84,5 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (34,9 g, 253 mmol) en THF (150 mL) y H_2O (30 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y luego se trató con cloruro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (24,5 g, 84,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2,5 horas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 7:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (31 g, 74%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$, 467,0; m/z encontrado, 490,1 $[M+Na]^+$.

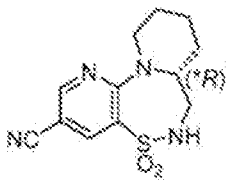
[0211] Paso C: 5-Bromo-2-cloro-*N*-*(*piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota TFA (69,0 ml, 995 mmol) a una solución de *2*-((5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (31 g, 66 mmol) en diclorometano. (120 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (35 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$, 367,0; m/z encontrado, 367,8 $[M+H]^+$.

[0212] Paso D: 3-Bromo-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió DIPEA (120 ml, 881 mol) a una mezcla de 5-bromo-2-cloro-*N*-*(*piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida (35 g) en tolueno (120 ml). La solución resultante se agitó a 130 ºC durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (19 g, 96%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$, 331,0; m/z encontrado, 331,7 $[M+H]^+$.

[0213] Paso E: 7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido. Se añadió $Zn(CN)_2$ (16,7 g, 142 mmol) a una mezcla de 3-bromo-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3'f][*1,2,5*]tiadiazepina 5,5-dióxido (23,0 g, 69,2 mmol), Zn (906 mg, 13,9 mmol) y DMF (100 mL). La mezcla se roció con Ar durante 5 minutos y luego se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (5,07 g, 6,93 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar durante otros 5 minutos y luego se agitó a 140 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; m/z encontrado, 278,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 10: (**R)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido.

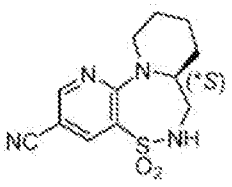
[0214]



[0215] La mezcla de enantiómeros de 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 9, 30,0 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: celulosa-2 Phenomenex, 10 µm 250 x 50 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH/H_2O con 0,1 % NH_3) para proporcionar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluido (12,9 g) se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,1; m/z encontrado, 279,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 11: (**S)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-fl[1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido.

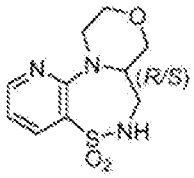
[0216]



[0217] El segundo enantiómero eluido de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 10 se denominó (**S)* (13,1 g, 43%). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, 278,08; m/z encontrado, 279,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 12: 6,7,7a,8,10,11-Hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0218]

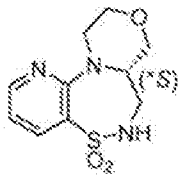


[0219] Paso A: 4-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)-1,3-oxazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (8,9 g, 42 mmol) a una mezcla de 4-(aminometil)-1,3-oxazinan-3-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 46 mmol) y carbonato de potasio (6,8 g, 49 mmol) en THF (150 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Al ponerse de pie, un sólido se estrelló el filtrado. Se añadió éter etílico y la suspensión se agitó a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 100%) como un sólido. EM (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{22}ClN_3O_5S$, 391,1; m/z encontrado, 292,0 $[M-CO_2{}^tBu]^+$. RMN ^1H (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).

[0220] Paso B: 6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3 *f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió ácido trifluoroacético en DCM (165 mL) *a* 4-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)-1,3-oxazinano-3-carboxilato de *terc*-butilo (23 g, 58,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (270 ml). Se añadió TEA (50,0 ml, 357 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18,0 g) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z encontrado, 256,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 13: (**S)*-6,7,7a,8,10,11-Hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

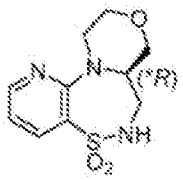
[0221]



[0222] La mezcla de los enantiómeros de 6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 12, 18 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (8,25 g) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z encontrado, 256,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 14: (**R)*-6,7,7a,8,10,11-Hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

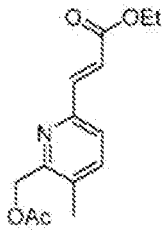
[0223]



[0224] El segundo isómero eluido (8,25 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 13 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_3S$, 255,3; m/z encontrado, 256,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 15: (*E*)-3-(6-(acetoximetil)-5-metilpiridin-2-il)acrilato de etilo.

[0225]



[0226] Paso A: 6-cloro-3-metilpicolinato de metilo. Se añadió $SOCl_2$ (90,1 g, 757,6 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-3-metilpicolínico (65,0 g, 379 mmol) en MeOH (300 mL) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a 0 ºC, 0,5 horas a 20-30 ºC y 6 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (300 ml). La fracción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (100 mL x 3), salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (133,0 g, 94 %) en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$ a 400 MHz) δ 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

[0227] Paso B: 6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol. A una suspensión de 6-cloro-3-metilpicolinato de metilo (65,0 g, 350 mmol) en THF (300 mL) a 0 ºC en una atmósfera de N_2, se añadió $NaBH_4$ (79,5 g, 2,1 mol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 70 ºC y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se enfrió la reacción a 20-30 ºC y se añadió gota a gota MeOH (60,0 mL) durante 15 minutos y se observó efervescencia. Esta mezcla se agitó a 60 ºC durante 3 horas. A continuación, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (500 mL) y se agitó durante 1,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (104,0 g, 94 %) en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$ a 400 MHz) δ 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

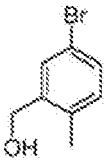
[0228] Paso C: Acetato de 6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metilo. Se añadió cloruro de acetilo (213,8 g, 2,09 mol) a una solución de 6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol (110,0 g, 697,9 mmol) y TEA (353 g, 3,49 mol) en THF (1,0 L). a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se calentó gradualmente hasta 40 ºC durante un período de 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (350 ml). La porción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 mL x 3), salmuera (300 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 100:1 a 50:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (95,0 g, 68 %) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (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).

[0229] Paso D: (E)-3-(6-(acetoximetil)-5-metilpiridin-2-il)acrilato de etilo. Se añadió DMF (500 mL) a una suspensión de acetato de 6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metilo (56,0 g, 280 mmol), acrilato de etilo (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) y $Pd(OAc)_2$ (9,07 g, 40,4 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 10 minutos, se calentó a 120 ºC y se agitó a esta temperatura en una atmósfera de N_2 durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y la porción orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (500 mL) y salmuera (500 ml). La porción orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 60:1 a 15:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (47 g, 63%) en forma de un aceite verde. EM (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{17}NO_4$, 263,1; *m/z* encontrado, 263,9 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H: (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* = 8Hz, 3H).

Intermedio 18: (5-Bromo-2-metilfenil)metanol.

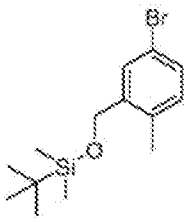
[0230]



[0231] Se llevaron a cabo dos lotes de reacción en paralelo. Se añadió $LiAlH_4$ (4,74 g, 124 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (26,0 g, 113 mmol) en THF (260 mL) a 0 ºC durante un período de 10 minutos en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 15 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de lo siguiente: agua (4,75 mL), NaOH acuoso al 15 % (4,75 mL) y agua (14,2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (300 mL) y esta fracción de disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Los filtrados de los dos lotes se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (42,0 g, 92%) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^{1}H: (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).

Intermedio 19: ((5-Bromo-2-metilbencil)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano.

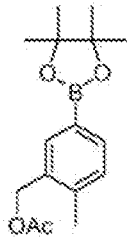
[0232]



[0233] Se añadió TBSCl (89,96 g, 596,8 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metilfenil)metanol (80,0 g, 398 mmol) e imidazol (54,2 g, 796 mmol) en DMF (1,5 l) y la mezcla de reacción se se agitó a 25 ºC durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (2 L) y se extrajo con EtOAc (1 L x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (106 g, 83%) en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

Intermedio 20: Acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo.

[0234]



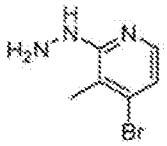
[0235] Paso A: Acetato de 5-bromo-2-metilbencilo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (10,6 ml, 149 mmol) en DCM (30 mL) a 0 ºC durante un período de 30 minutos a una mezcla de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (25,0 g, 124 mmol) y Et_3N (25,1 g, 248 mmol) en DCM (200 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 3 horas. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna

(éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 15:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (26,0 g, 86%) en forma de un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H: (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).

[0236] Paso B: Acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo. Se añadieron secuencialmente B_2Pin_2 (32,6 g, 128 mmol), AcOK (15,7 g, 160 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7,83 g, 10,7 mmol) a una solución de acetato de 5-bromo-2-metilbencilo (26,0 g, 106 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 15:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 16%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H: (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).

Intermedio 23: 4-Bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina.

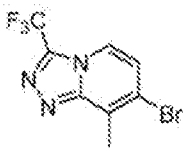
[0237]



[0238] Una mezcla de hidrato de hidrazina (87,4 g, 1,75 mol) y 4-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (32,50 g, 171,0 mmol) se agitó a 25 ºC durante 6 días. A continuación, se añadieron a la mezcla solución acuosa de NaOH (70 ml, 3 M) y agua (70 mL) y la suspensión se agitó a 25 ºC durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua (100 mL) y el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (28,9 g, 84 %) en forma de un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H: (400 MHz, CD3OD) δ 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 2,20 (s, 3 H).

Intermedio 24: 7-Bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

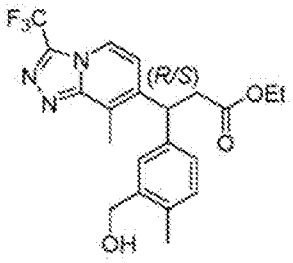
[0239]



[0240] Se añadió lentamente TFAA (151,5 ml, 1,1 mol) a 4-bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina (Intermedio 23, 10,0 g, 49,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas en una atmósfera de N_2. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL x 2), salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (13,0 g, 93,8 %) como un sólido amarillo, que se utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 2,79 (s, 3 H).

Intermedio 25: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

[0241]



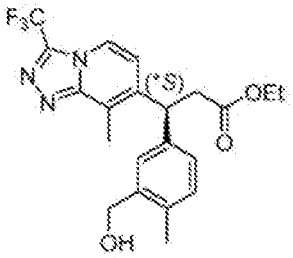
[0242] Paso A: (*E*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Una suspensión de 7-bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 24, 10,0 g, 35,7 mmol), acrilato de etilo (10,7 g, 107,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 g, 2,9 mmol) y TEA (10,8 g, 107,1 mmol) en DMF (100 mL) se rociaron con N_2 durante 10 minutos y luego la mezcla se calentó a 110 ºC y se agitó bajo una atmósfera de N_2 durante 58 horas. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (80 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con agua (50 mL x 4), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 6:1) para proporcionar el compuesto del título (10,7 g, 84 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H: (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).

[0243] Paso B: 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se llevaron a cabo en paralelo ocho lotes de la reacción. Una mezcla de (*E*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (2,0 g, 6,7 mmol), acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (intermedio 20, 2,91 g, 10,0 mmol), $[Rh(COD)Cl]_2$ (329,5 mg, 0,668 mmol) y Na_2CO_3 (708,4 mg, 6,7 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) y agua (3 mL), se roció con N_2 durante 10 minutos y se agitó a 80 ºC en atmósfera de N_2 durante 25 horas. Se combinaron los ocho lotes de la reacción. La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos y se recogió el filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 15:1 a 8:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 75%) como un goma amarilla. RMN ^{1}H: (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).

[0244] Paso C: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se llevaron a cabo dos lotes de reacción en paralelo. 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (8,5 g, 18,3 mmol) en etanol (200 mL) y se agitó a 25 ºC. A la solución anterior se le añadió HCl acuoso 2 M (90 mL) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 24 horas. Se combinaron los dos lotes de la reacción y la mezcla de reacción resultante se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el etanol a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 8:1 a 4:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 65 %) en forma de una goma amarilla. EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H: (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).

Intermedio 26: (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

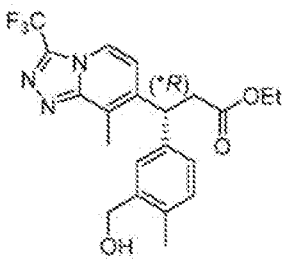
[0245]



[0246] La mezcla de enantiómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (intermedio 25, 16 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 mm 250 x 30 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (8,04 g) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 27: (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

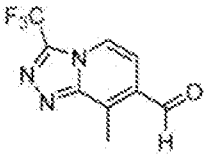
[0247]



[0248] El segundo isómero eluido (7,94 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 26 se denominó (*). EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 28: 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído.

[0249]

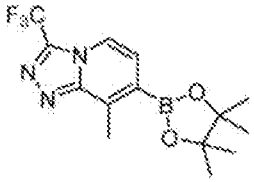


[0250] Paso A: 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Una mezcla de 7-bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 24, 38,0 g, 136 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (36,3 g, 271 mmol), K3PO4 (86,0 g, 405 mmol), 1,4-dioxano (400 mL) y H_2O (80 mL) se rociaron con Ar durante 5 minutos y luego se trataron con $Pd(dppf)Cl_2$ (5,0 g, 6,8 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar durante otros 5 minutos y luego se agitó a 110 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la suspensión resultante. El filtrado se vertió en H_2O (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (33 g, 99%) en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_8F_3N_3$ 227,1 m/z, encontrado 227,9 $[M+H]^+$.

[0251] Paso B: 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. Se añadió $K_2O_5O_4 \cdot 2H_2O$ (1,6 g, 4,3 mmol) a una solución de 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (25,0 g, 110 mmol) y 1,4-dioxano (600 mL) en H_2O destilada (600 ml). La mezcla resultante se trató con $NaIO_4$ (75,0 g, 351 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22 g, 87%) en forma de un sólido gris. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_6F_3N_3O$, 229,1 m/z; se encontró 230,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 30: 8-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

[0252]

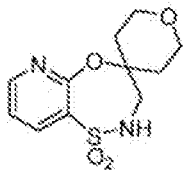


[0253] Una mezcla de 7-bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 24, 1,2 g, 4,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g, 21 mmol), KOAc (1,26 g, 12,8 mmol) y tolueno (15 mL) se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (314 mg, 0,429 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante

otros 5 minutos y luego se agitó a 80 ºC durante 36 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de tierra de diatamáceas tal como Celite® y se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 50:1 a 5:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 63%). como un sólido blanco. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 36: 2,2',3,3',5,6-Hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0254]

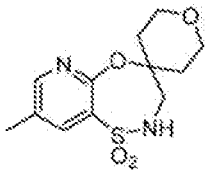


[0255] Paso A: Se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (4,24 g, 20,0 mmol) a una mezcla de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,62 g, 20,0 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30,0 mmol) en THF (70 mL) y agua (15 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió H_2O (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-cloro-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)piridin-3-sulfonamida. EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}ClN_2O_3S$, 304,1; m/z encontrado, 307,1 $[M+H]^+$.

[0256] Se redisolvió 2-cloro-*N*-((1-hidroxiciclohexil)metil)piridin-3-sulfonamida en DMF (20 mL) y se añadió K^{t}OBu (5,60 g, 50 mmol) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~3-4 añadiendo solución acuosa de HCl 1 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar el compuesto para baldosas (3,20 g, 59%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z encontrado, 271,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, CD3OD) 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).

Intermedio 37: 8'-metil-2,2',3,3',5,6-Hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0257]

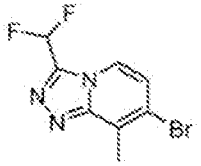


[0258] Paso A: 2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida. Se añadió cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (2,60 g, 20 mmol) a una mezcla de 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (2,62 g, 20,0 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30,0 mmol) en THF (70 mL) y agua (15 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron H_2O (30 mL) y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,30 g, 68%). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{17}ClN_2O_4S$, 320,1; m/z encontrado, 321,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, CD3OD) 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).

[0259] Paso B: 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se disolvió 2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida (4,20 g, 13,2 mmol) en DMSO (12 mL) y se añadió K^{t}OBu (3,68 g, 32,8 mmol). La mezcla se calentó a 95 ºC durante 2 horas. Después se enfrió la mezcla y el pH de la mezcla se ajustó a 5 añadiendo solución acuosa de HCl 5 M. Se añadió acetato de etilo a la solución. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hexanos al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 45 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{16}N_2O_4S$, 284,1; m/z encontrado, 285,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) 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).

Intermedio 38: 7-Bromo-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

[0260]



[0261] Se añadió lentamente anhídrido 2,2-difluoroacético (34,50 g, 197,9 mmol) a 4-bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina (Intermedio 23, 2,00 g, 9,99 mmol). La reacción inicialmente comenzó a refluir y los sólidos se volvieron amarillos, pero al cabo de 5 minutos la reacción era homogénea. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 mL), seguido de $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que el pH de la solución fue 7-8 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc/hexanos del 0 al 100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 96 %) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para $C_8H_6BrF_2N_3$, 262,1; m/z encontrado, 262,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 39: (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0262]



[0263] La mezcla de enantiómeros de 7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 8, 2,9 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Whelk O1 (*S,S)* 5 µm 250 x 21,1 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % isopropanol) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (1,3 g) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 40: (**R)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

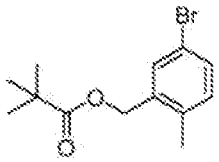
[0264]



[0265] El segundo isómero eluido (1,25 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 39 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$, 253,1; m/z encontrado, 254,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 41: pivalato de 5-bromo-2-metilbencilo.

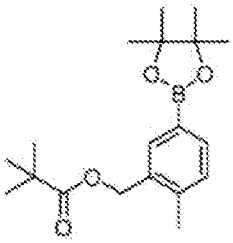
[0266]



[0267] Se añadió gota a gota cloruro de pivaloílo (119 ml, 966 mmol) a una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (87,8 g, 437 mmol), trietilamina (243 ml, 1,75 mol) y diclorometano (800 mL) que había sido enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas antes de verterla en agua (600 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (300 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo) para dar el compuesto del título (160 g, 96%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 42: pivalato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo.

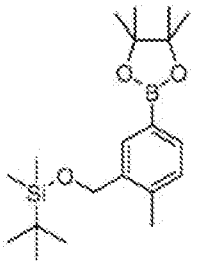
[0268]



[0269] Una mezcla de pivalato de 5-bromo-2-metilbencilo (Intermedio 41, 40,0 g, 140 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (53,5 g, 211 mmol), KOAc (55,1 g, 561 mmol) y 1,4-dioxano (600 mL) se rociaron con N_2 durante 5 minutos y luego se trataron con Pd(dppf)Cl_2 (8,2 g, 11 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 minutos y luego se calentó a 90 ºC durante 4 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se vertió esta mezcla en H_2O (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Este residuo se purificó inicialmente mediante cromatografía flash en columna (eluyente: petróleo éter/acetato de etilo, 10:1) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando una columna SANPONT C_{18}, 250 mm x 50 mm x 5 µm (eluyente: 50 % a 95 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,1 % de TFA) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 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).

Intermedio 43: *Terc*-butildimetil((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)silano.

[0270]

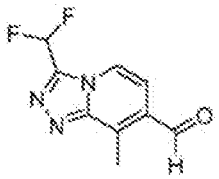


[0271] Se añadió complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (655 mg, 0,79 mmol) a una mezcla de ((5-bromo-2-metilbencil)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (Intermedio 19, 5,00 g, 15,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,19 g, 32,3 mmol), acetato de potasio (4,64 g, 47,3 mmol) y 1,4-dioxano (45,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de filtrar la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: de 0 a 50 % de

acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4,00 g, 70 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,51 (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).

Intermedio 45: 3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído.

[0272]

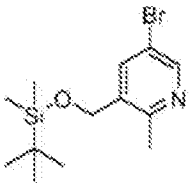


[0273] Paso A: 3-(difluorometil)-8-metil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (11,1 g, 15,2 mmol) a una mezcla de 7-bromo-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 38, 40,0 g, 152 mmol), trifluoroborato de vinilo y potasio (40,9 g, 305 mmol) y $K3PO_4$ (97,2 g, 457 mmol) en H_2O (100 mL) y 1,4-dioxano (400 mL) a 25 ºC. La mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La suspensión de color marrón se filtró, el filtrado se vertió en H_2O (200 mL) y esta suspensión acuosa se extrajo con DCM (300 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y se lavaron con salmuera (300 mL x 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se trituró con éter de petróleo (300 mL) y se filtró, se secó al vacío para dar el compuesto del título (30 g, 89%) como un sólido blanquecino.

[0274] Paso B: 3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. Se añadió $K_2OSO_4{\cdot}2H_2O$ (2,11 g, 5,74 mmol) a una solución que consistía en 3-(difluorometil)-8-metil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (30,0 g, 143 mmol) en 1,4-dioxano (450 mL) y H_2O (450 mL) a 25 ºC, y después se añadió $NaIO_4$ (92,0 g, 430 mmol). La suspensión resultante se agitó a 25 ºC durante 2 horas, luego se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (500 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo (500 mL), después el disolvente se separó por filtración y el sólido se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título (20,6 g, 67%) como un sólido blanquecino. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_7F_2N_3O$, 211,1; m/z encontrado, 211,9 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 46: 5-Bromo-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilpiridina.

[0275]



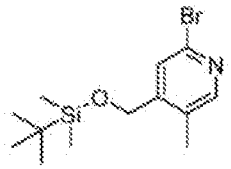
[0276] Paso A: (5-Bromo-2-metilpiridin-3-il)metanol. Se añadió en porciones $NaBH_4$ (9,40 g, 248 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metilnicotinato de etilo (20,2 g, 82,8 mmol) y MeOH (100 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con diclorometano (120 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0 a 4:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (14,2 g) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (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).

[0277] Paso B: 5-Bromo-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilpiridina. Se añadió TBSCl (14,5 g, 96,2 mmol) a una solución de (5-bromo-2-metilpiridin-3-il)metanol (13 g, 64 mmol), 1*H*-imidazol (13,1 g, 192 mmol) y diclorometano (120 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0 a 10:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (16,8 g). El producto

aún impuro (16,8 g) se combinó con otro lote preparado a partir de (5-bromo-2-metilpiridin-3-il)metanol (14,2 g, 70,3 mmol) para dar un total de 35,4 g que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0 a 10:1, elución en gradiente) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando un Phenomenex Synergi Max-RP, 250 mm x 50 mm x 10 columna de mm (eluyente: 50 % a 99 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_4HCO_3 10 mM) para proporcionar el compuesto del título. El producto se suspendió en agua (50 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (26 g, 58%). EM (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{22}BrNOSi$, 315,1; m/z encontrado, 316 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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).

Intermedio 47: 2-Bromo-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridina.

[0278]



[0279] Paso A: 4-yodo-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona. Se añadió HCl concentrado (200 mL) a 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (100 g, 422 mmol) en 1,4-dioxano:agua (1:1, 400 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se detuvo la reacción con agua (400 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se enfrió la mezcla a 0 ºC y los sólidos se aislaron mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter dietílico (100 mL) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (79 g, 80%). EM (ESI): masa calculada para C_6H_6INO, 234,9; m/z encontrado, 235,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 7,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,10 (s, 3H).

[0280] Paso B: 5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo. Se añadieron 4-yodo-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona (59,5 g, 253 mmol), MeOH (1 L) y K_2CO_3 (35,0 g, 253 mmol) a una botella de hidrogenación de 2 L. La mezcla resultante se purgó con N_2 durante 5 minutos y luego se trató con $Pd(OAc)_2$ (11,4 g, 50,8 mmol) y dcpp·$2HBF_4$ (31,0 g, 50,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de CO (50 psi) a 80 ºC durante 36 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (500 mL) y los sólidos se aislaron por filtración. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 mL) antes de secar a presión reducida para producir el compuesto del título (58 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0281] Paso C: 2-bromo-5-metilisonicotinato de metilo. Se añadió $POBr_3$ (222,3 g, 775,4 mmol) a una solución de 5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato (45,0 g) en tolueno (500 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (13,0 g) y la mezcla resultante se vertió en hielo/agua (500 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a pH = 8 con NaOH acuoso (5 N). y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (400 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:1 a 20:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18 g) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^1H (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).

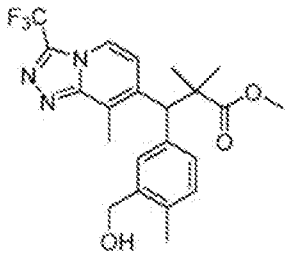
[0282] Paso D: (2-Bromo-5-metilpiridin-4-il)metanol. Se añadió $NaBH_4$ (5,92 g, 157 mmol) a una solución de 2-bromo-5-metilisonicotinato de metilo (18 g, 78 mmol) en MeOH (400 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora antes de inactivarla con H_2O (50 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (17 g) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para C_7H_8BrNO, 200,9; m/z encontrado, 201,8 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H).

[0283] Paso E: 2-Bromo-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridina. Se añadió TBSCl (7,76 g, 51,5 mmol) a una solución de (2-bromo-5-metilpiridin-4-il)metanol (8,00 g, 39,6 mmol), 1*H*-imidazol (8,08 g, 119 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se combinó con otro lote preparado a partir de (2-bromo-5-metilpiridin-4-il)metanol (1,6 g, 7,9 mmol). La mezcla combinada se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna SANPONT C_{18}, 250 mm x 80 mm x 10 µm (eluyente: 70% a 100% (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_4HCO_3 10 mM). Las fracciones que

contenían el producto deseado se recogieron, se suspendieron en agua (25 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (10 g, 67%) como un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{22}BrNOSi$ 315,1 m/z encontrado 316,0 $[M+H]^+$; RMN ^1H (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).

Intermedio 48: Metil 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato.

[0284]



[0285] Paso A: pivalato de 5-(hidroxi(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. A una mezcla de 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (Intermedio 28, 2,00 g, 8,73 mmol), pivalato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (intermedio 42, 3,80 g, 11,4 mmol) y K_2CO_3 (3,74 g, 27,1 mmol) en THF se añadió tri(1-naftil)fosfina (106 mg, 0,60 mmol) y cloruro de paladio II (285 mg, 0,67 mmol). Después de calentar a 60 ºC durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-60%) para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 50,0%). EM (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; m/z encontrado, 436,1 $[M+H]^+$.

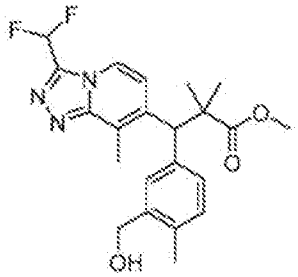
[0286] Paso B: pivalato de 5-(cloro-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. A una solución de pivalato de 5-(hidroxi(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo (1,80 g, 4,13 mmol) en DCM (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,50 ml, 47,8 mmol). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se añadió lentamente a bicarbonato acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 75%). EM (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,1; m/z encontrado, 454,1 $[M+H]^+$.

[0287] Paso C: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. A una mezcla de pivalato de 5-(cloro-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo (1,10 g, 2,42 mmol), se añadió dimetilceteno metil trimetilsililacetal (1,61 ml, 7,93 mmol) en DCM (32 mL) bromuro de indio III (200 mg, 0,56 mmol). Después de 18 horas, la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 60%). EM (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 519,2; m/z encontrado, 520,2 $[M+H]^+$.

[0288] Paso D: 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato. Se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (1,0 ml, 4,37 mmol, 25 % p/p) a una solución de metil 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (760 mg, 1,46 mmol) en metanol y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 0-80 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 99 %). Una preparación alternativa de este compuesto se describe en la preparación del Intermedio 48, etapas AI. EM (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, 435,2; m/z encontrado, 436,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 49: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

[0289]



[0290] Paso A: (3-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Una mezcla de 3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (Intermedio 19, 0,5 g, 2,4 mmol), *terc*-butildimetil((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)silano (Intermedio 45, 1,3 g, 3,5 mmol), cloruro de paladio (II) (se cargaron en un recipiente de reacción 22 mg, 0,1 mmol), carbonato potásico (1,0 g, 7,3 mmol) y tri-1-naftilfosfina (57 mg, 0,1 mmol), seguido de la adición de THF (15 ml). El vial se tapó y se desgasificó haciendo burbujear argón a través de la reacción durante 5 minutos, luego la reacción se agitó durante la noche en un bloque precalentado a 75 ºC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 85 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$, 447,2; m/z encontrado, 448,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

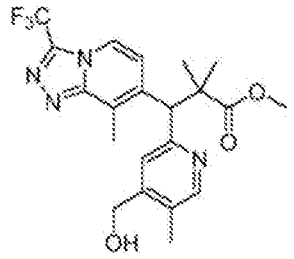
[0291] Paso B: 7-((3-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (1,6 ml, 23 mmol) a una solución de (3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (7,8 g, 17 mmol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (7,8 ml, 35 mmol) en DCM (86 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (7,5 g, 92 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{30}ClF_2N_3OSi$, 465,2; m/z encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0292] Paso C: 3-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (16 ml, 79 mmol) a una solución de 7-((3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (7,5 g, 16 mmol) en DCM (80 ml). Se añadió bromuro de indio (III) (1,7 g, 4,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 70 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{39}F_2N_3O_3Si$, 531,3; m/z encontrado, 532,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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), 7,14-7,06 (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).

[0293] Paso D: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 23 ml, 23 mmol) a una solución de 3-(3-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (6,0 g, 11 mmol) en THF (62 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (0-100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4,6, 98 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3$, 417,2; m/z encontrado, 418,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, *Jl* 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).

Intermedio 50: 3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0294]



[0295] Paso A: (4-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) a una solución en agitación de 2-bromo-4-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridina (Intermedio 47, 2,0 g, 6,3 mmol) en THF (14 mL) a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se agitó a -78 ºC durante 2 minutos para preparar la mezcla de reacción de litiato. Una solución 3-(trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (Intermedio 28, 1,2 g, 5,1 mmol) en THF (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción de litiato gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 5 minutos. A continuación, la reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 42 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z encontrado, 467,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

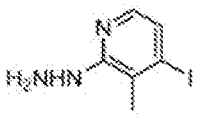
[0296] Paso B: 7-((4-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,2 mmol) a una solución de (4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (1,5 g, 3,2 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (1,4 ml, 6,4 mmol) en DCM (16 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 64 % de rendimiento). EM (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0297] Paso C: 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (6,1 ml, 30 mmol) a una solución de 7-((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (3,0 g, 6,2 mmol) en DCM (31 ml). Se añadió bromuro de indio (III) (0,67 g, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (0-100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 15 % de rendimiento). EM (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z encontrado, 551,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0298] Paso D: 3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol) a una solución de metil 3-(4-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilo.-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (0,5 g, 0,9 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (0-100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 71 % de rendimiento). EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrado, 437,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 52: 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina.

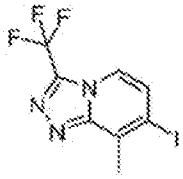
[0299]



[0300] Se agitó una mezcla de hidrato de hidrazina (47,0 ml, 630 mmol) y 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (23,39 g, 98,69 mmol) a 60 ºC durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron a la mezcla solución acuosa de NaOH (60 ml, 3 M) y agua (60 mL) y la suspensión se agitó a 25 ºC durante 45 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,4 g, 83%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_6H_8IN_3$, 249,05; m/z encontrado, 250 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 53: 7-yodo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

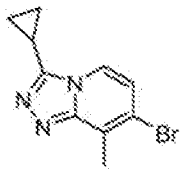
[0301]



[0302] Se añadió lentamente TFAA (53,0 ml, 375 mmol) a una mezcla de 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina (intermedio 52, 20,4 g, 81,9 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 22 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calculada para $C_8H_5F_3IN_3$, 327,0; m/z encontrado, 328,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 54: 7-Bromo-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

[0303]

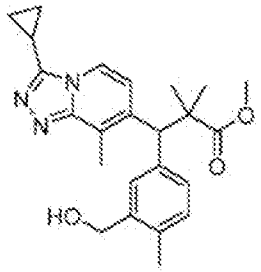


[0304] Paso A: 4-Bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina. Se añadió hidrato de hidrazina (391 ml, 8,04 mol) a 4-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (240 g, 1,3 mol) y la suspensión blanca se calentó a 60 ºC durante 7 horas. La suspensión blanca se concentró a presión reducida y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración. El sólido se trituró con metil *terc*-butil éter (200 mL) para proporcionar el compuesto del título (255 g, rendimiento del 99,7 %) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, EM (ESI): masa calculada para $C_6H_8BrN_3$, 203,0; m/z encontrado, 203,8 $[M+H]^+$.

[0305] Paso B: 7-Bromo-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió ciclopropanocarbaldehído (28,5 ml, 381 mmol) a una solución de 4-bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina (70,0 g, 346 mmol) en EtOH (700 mL) y la mezcla de color amarillo claro se agitó a 30 ºC. durante 3 horas. A continuación, se añadieron en porciones H_2O (175 mL), $CuBr_2$ (1,62 ml, 34,6 mmol) y oxona (255,5 g, 415,7 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó durante 3 horas más a 30 ºC. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se trituró con EtOAc (200 mL) y se filtró. La torta sólida resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (48 g, 52 % de rendimiento) como un sólido, que se usó sin purificación adicional, EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{10}BrN_3$, 253,0; m/z encontrado, 253,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 55: 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

[0306]



[0307] Paso A: 3-ciclopropil-8-metil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Una mezcla de 7-bromo-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 54, 48,0 g, 190 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (25,5 g, 190 mmol), fosfato potásico (121,6 g, 573,1 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (16,1 g, 19,8 mmol) en EtOH (720 mL) se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno 3 veces y luego la suspensión se agitó a 85 ºC durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con DCM (200 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante FCC (5 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (38,0 g, 80 %, 80 % de pureza). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}N_3$, 199,1; m/z encontrado, 200,2 $[M+H]^+$.

[0308] Paso B: 3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. Se añadió osmato de potasio (2,44 g, 6,62 mmol) a una solución de 3-ciclopropil-8-metil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (33,0 g, 166 mmol), dioxano (825 mL) y H_2O (825 ml). A continuación, se añadió peryodato de sodio (113,3 g, 530 mmol) y la suspensión se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se diluyó mediante la adición de H_2O (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se trituró con DCM/hexanos (50 ml/250 mL) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 5 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (20,9 g, 62 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; m/z encontrado, 202,0 $[M+H]^+$.

[0309] Paso C: (3-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. 3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (3,0 g, 15 mmol), *terc*-butildimetil((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)silano (Intermedio 43, 6,9 g, 18 mmol), cloruro de paladio (II) (0,26 g, 1,5 mmol), carbonato de potasio (6,2 g, 45 mmol) y tri-1-naftilfosfina (0,93 g, 2,2 mmol) se cargaron en un matraz. El matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno. Se desgasificó THF (75 mL) con argón y luego se añadió mediante una jeringa. Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto, luego la reacción se agitó durante la noche en un bloque precalentado a 75 ºC bajo un condensador de reflujo y nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (cargado en seco con gel de sílice, 0-5 % de MeOH/DCM, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título que se llevó a cabo sin purificación adicional (0,66 g, 10 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; m/z encontrado, 438,3 $[M+H]^+$. Un método alternativo que se usó para preparar (3-(((*terc* butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol se muestra a continuación: 3-ciclopropil-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (intermedio 162, 5,05 g, 16,9 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (60 mL) se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, dando como resultado una suspensión. Se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1,3 M, 17 ml, 22 mmol) a la suspensión y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (intermedio 163, 5,34 g, 20,2 mmol) a la reacción mediante una jeringa usando 2-metiltetrahidrofurano (4 ml). La suspensión se agitó durante 2 horas y se convirtió en una solución naranja, luego se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (5,99 g, rendimiento del 81 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{35}N_3O_2Si$, 437,2; m/z encontrado, 438,3 $[M+H]^+$.

[0310] Paso D: 7-((3-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (0,2 ml, 3 mmol) a una solución de (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4] triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (0,59 g, 1,3 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0,7 ml, 3,1 mmol) en DCM (7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida.

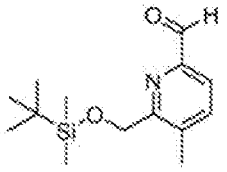
El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (cargada en seco con gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 32%). EM (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{34}ClN_3OSi$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$.

[0311] Paso E: 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0,6 ml, 3,0 mmol) a una solución de 7-((3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (267 mg, 0,585 mmol) en DCM (3 ml). Se añadió bromuro de indio (III) (114 mg, 0,322 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH al 0-10 %/EtOAc, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (197 mg, 64 %). EM (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{43}N_3O_3Si$, 521,3; m/z encontrado, 522,3 $[M+H]^+$.

[0312] Paso F: 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol) a una solución de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (197 mg, 0,38 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,1 ml, 0,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas más. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 94 %) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z encontrado, 408,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 57: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído.

[0313]



[0314] Paso A: 6-cloro-3-metilpicolinato de metilo. Se añadió cloruro de tionilo (208 g, 1,75 mol) a una solución de ácido 6-cloro-3-metilpicolínico (200 g, 1,17 mol) en metanol (300 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 L). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, lo que dio como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro (210 g, 97 %). RMN ^1H (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).

[0315] Paso B: (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol. Se añadió borohidruro de sodio (257 g, 6,79 mol) a una solución agitada de 6-cloro-3-metilpicolinato de metilo (210 g, 1,13 mol) en THF (200 mL) y la mezcla se calentó a 66 ºC. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota metanol (50 ml). La solución resultante se calentó a 66 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla bifásica se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Esto dio como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (140 g, 78%). RMN ^1H (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, 3H).

[0316] Paso C: 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-3-metilpiridina. Se añadió TBSCl (36,8 g, 244 mmol) a una solución agitada de (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol (35 g, 222 mmol) e imidazol (30,2 g, 444 mmol) en diclorometano (450 ml). Después de 16 horas, se añadió diclorometano (400 mL) y la mezcla se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (elución en gradiente de éter de petróleo (que contiene trietilamina al 1%)/acetato de etilo (50:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (58 g, 94%). EM (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{22}ClNOSi$, 271,1; m/z encontrado, 271,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 9H) 0,07 (s, 6H).

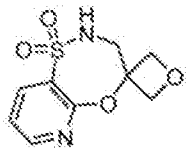
[0317] Paso D: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinato de metilo. Se utilizó una mezcla que contenía 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-3-metilpiridina (65 g, 239 mmol), trietilamina (66,6 mL) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17,5 g, (23,9 mmol)

en DMF (350 mL) y metanol (350 mL) se agitó a 80 ºC bajo una atmósfera de 50 psi de monóxido de carbono. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con agua y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Esto dio como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo que contiene 1% de trietilamina) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (60 g, 84%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,95 (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, 3H) 0,88(s, 9H) 0,07(s, 6H).

[0318] Paso E. 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído. Se añadió gota a gota una solución 1 M de DIBAL-H en diclorometano (264 ml, 264 mmol) a una mezcla agitada de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinato (68 g, 219 mmol) en diclorometano (1,5 L) a una velocidad que mantuviera una temperatura interna de menos de -60 ºC. Después de 2 horas, se añadió metanol (20 mL) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio (1 L) y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, lo que dio como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (33,1 g, 53%). EM (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{23}NO_2Si$, 265,2; m/z encontrado, 266,1[M+H]$^+$. RMN ^{1}H (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, 3H) 0,90(s, 9H) 0,09(s, 6H).

Intermedio 59:2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0319]



[0320] Paso A: 3-(Nitrometil)oxetan-3-ol. Se añadió gota a gota Et_3N (0,5 mL) a una solución que consistía en oxetan-3-ona (10,0 g, 139 mmol) y $MeNO_2$ (25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar hasta sequedad para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, gradiente de elución de 10:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (15 g, 81%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,76 (s, 2H), 4,68-4,59 (m, 4H), 4,26 (s, 1H).

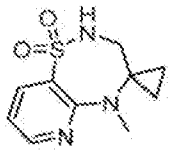
[0321] Paso B: 3-(Aminometil)oxetan-3-ol. Se añadió Pd/C seco (1,0 g, 10 % en peso, 0,95 mmol) a una solución de 3-(nitrometil)oxetan-3-ol (10 g, 75 mmol) y etanol (50 mL) en N_2. La mezcla resultante se agitó en H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con etanol (50 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto (8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (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).

[0322] Paso C: 2-cloro-N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (10 g, 47 mmol) a una solución de 3-(aminometil)oxetan-3-ol (7,3 g), K_2CO_3 (7,8 g, 56 mmol), THF (90 ml). y H_2O (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{11}ClN_2O_4S$ 278,01, m/z encontró 279,1[M+H]$^+$.

[0323] Paso D: 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió *t*-BuOK (7,1 g, 63 mmol) a una solución que consistía en 2-cloro-*N*-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)piridin-3-sulfonamida (6,5 g) y DMSO (24 ml). La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 95 ºC durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua (20 mL), acidificar el pH a 4 con HCl 1 N y extraer con acetato de etilo (50 mL x 4). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad a presión reducida, que se purificó mediante HPLC preparativa usando una HPLC preparativa (eluyente: CH_3CN/H_2O con 0,225% HCOOH, 1:99 a 1:4 elución en gradiente) para producir el producto puro. El producto se suspendió en agua (20 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,1 g). EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{10}N_2O_4S$ 242,0, m/z encontró 243,0 [M+H]$^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 61: 5'-metil-2',3'-dihidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina] 1',1'-dióxido.

[0324]



[0325] Paso A: (1-carbamoilciclopropil)carbamato de terc-butilo. Se añadió gota a gota piridina (11,8 g, 149 mmol) a una mezcla de ácido 1-((tercbutoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxílico (50,0 g, 248 mmol), Boc_2O (70,5 g, 323 mmol), NH_4HCO_3 (24,6 g, 311 mmol) y MeCN (500 mL) durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL), se ajustó el pH a 7 con HCl 1 N y luego la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (40,1 g, 80%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0326] Paso B: (1-cianociclopropil)carbamato *de terc*-butilo. Se añadió gota a gota TFAA (47,3 g, 225 mmol) a una solución de (1-carbamoilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 g, 150 mmol), trietilamina (62,7 g, 450 mmol) y diclorometano (180 mL) durante un periodo de 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 5:1, elución en gradiente) para obtener el compuesto del título (22,5 g, 82,3%). RMN ^1H (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).

[0327] Paso C: (1-cianociclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (15,0 g, 60 % de pureza, 375 mmol) a una solución a 0 ºC (hielo/agua) de (1-cianociclopropil)carbamato de *terc*-butilo (22,5 g, 123 mmol) y THF. (150 mL). La mezcla resultante se trató con yodometano (34,7 g, 244 mmol) mediante adición gota a gota a 0 ºC y luego se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de enfriar con solución sat. NH_4Cl (100 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (23,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0328] Paso D: (1-(aminometil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió Ni Raney (2 g) a un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía una mezcla de (1-cianociclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (23 g), metanol (200 mL) y NH_3(ac) acuoso al 25 % (5 mL) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 15 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto del título (25 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0329] Paso E: (1-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (20 g, 94 mmol) y THF (50 mL) a una mezcla a 0 ºC de *terc*-butilo (1-(aminometil)ciclopropil)(metilo)carbamato (20 g), K_2CO_3 (20,0 g, 145 mmol), THF (150 mL) y H_2O (40 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (30 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{22}ClN_3O_4S$ 375,1 m/z, se encontró 398,0 $[M+Na]^+$. RMN ^1H (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).

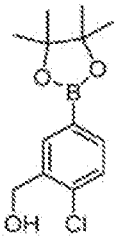
[0330] Paso F: 2-cloro-*N*-((1-(metilamino)ciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (30,0 ml, 433 mmol) a una solución a 0 ºC de (1-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (35 g) y diclorometano (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (30 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): calculado. para $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,1, m/z encontró 275,9 $[M+H]^+$.

[0331] Paso G: 5'-metil-3',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió gota a gota DIPEA (30,0 ml, 172 mmol) a una solución de 2-cloro-N-((1-(metilamino)ciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida (10 g) y DMSO (60 ml). La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 160 ºC durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se

secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo:éter de petróleo (1:10, 80 ml). La suspensión se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo:éter de petróleo (1:30, 30 mL) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,58 g, 41%). EM (ESI): masa calculada. Para $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,1 m/z, se encontró 240,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 62: (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol.

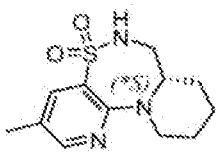
[0332]



(5-Bromo-2-clorofenil)metanol (15,0 g, 67,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (27,5 g, 108 mmol), KOAc (19,9 g, 203 mmol) y 1,4-dioxano (100 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml en atmósfera de N_2. La mezcla se roció con N_2 durante 5 minutos y después se trató con $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (4,96 g, 6,07 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 minutos y luego se agitó a 100 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: CH_3CN/H_2O y H_2O con NH_3 al 0,04%, 1:5 a 1:1, elución en gradiente) para permitirse el producto puro. El producto se suspendió en agua (10 mL), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto del título (6,8 g) en forma de un sólido blanco. El sólido blanco (6,8 g) se purificó adicionalmente mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 20:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 22%). EM (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{18}BClO_3$ 268,1 m/z, encontrado 251,0 $[M-H_2O+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 63: (*S**)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0333]



[0334] Paso A: Cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (7,6 ml, 48 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía una solución a 0 ºC de 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina (5,0 g, 35 mmol) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos antes de añadir nitrito de *terc*-butilo (6,3 ml, 53 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora más. Se añadieron cloruro de cobre(I) (5,5 g, 56 mmol) y ácido acético (50 mL) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml. La mezcla resultante se enfrió a 0 ºC, se burbujeó con SO_2 gaseoso (> 1,3 M) a 0 ºC durante 1 hora y luego se trató con la solución anterior de tetrafluoroborato de 2-cloro-5-metilpiridina-3-diazonio mediante adición gota a gota. a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de enfriar con solución sat. $NaHCO_3$ (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con agua (2X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0). a 10:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 38%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

[0335] Paso B: 2-((2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió gota a gota una solución compuesta por cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (2,5 g, 11 mmol) y THF (10 mL) a una mezcla a 0 ºC de 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 12 mmol), K_2CO_3 (2,5 g, 18 mmol), THF (10 mL) y H_2O (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrarse hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se

secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,5 g, 77%). EM (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{26}ClN_3O_4S$ 403,1, se encontró 426,0 $[M+Na]^+$.

[0336] Paso C: 2-cloro-5-metil-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (5,0 ml, 72 mmol) a una solución a 0 ºC que consistía en 2-((2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 8,7 mmol).) y diclorometano (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrarse hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{18}ClN_3O_2S$ 303,1, encontrado 303,9 $[M+H]^+$.

[0337] Paso D: 5,5-dióxido de 3-metil-7,dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina. Se añadió gota a gota DIPEA (8,0 ml, 46 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metil-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida (3,0 g) y DMSO (20 mL). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 160 ºC durante 2 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 3:1, elución en gradiente).) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{17}N_3O_2S$ 267,1, m/z encontró 267,9 $[M+H]^+$.

[0338] Paso E: (*S**)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. La mezcla de isómeros de 3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (1,6 g, 6,0 mmol) se separaron mediante SFC purificado mediante SFC quiral (fase estacionaria: EA 250 mm x 50 mm, fase móvil: 40% CO_2, 40% EtOH y H_2O con 0,1% NH_3) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (370 mg) se denominó **S:* RMN ^1H (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).

Intermedio 64: (*S**)-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0339]



[0340] Paso A: 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina. Se añadió Fe (15,2 g, 272 mmol) en porciones a una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina (12 g, 68 mmol) y HOAc (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 0,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (100 mL), la suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se neutralizó con solución sat. $NaHCO_3$ (200 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto (11 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_5H_4ClFN_2$ 146,0, se encontró 146,8 $[M+H]^+$.

[0341] Paso B: Cloruro de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (59,2 ml, 380 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro que contenía una mezcla a 0 ºC de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina (40,0 g, 273 mmol) y acetonitrilo (300 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos antes de la adición gota a gota de nitrito de *terc*-butilo (48,8 ml, 410 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora más. Se añadieron cloruro de cobre(I) (30,3 g, 303 mmol) y ácido acético (100 mL) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro. La mezcla resultante se enfrió a 0 ºC, se burbujeó con gas SO_2 (> 1,3 M) a 0 ºC durante 1 hora seguido de la adición gota a gota de la solución de tetrafluoroborato de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-diazonio a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de enfriar con solución sat. $NaHCO_3$ (100 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con agua (2X), salmuera (1X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para producir el producto que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), 1:0 a 9:1, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (30 g).

[0342] Paso C: 2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota una solución que consistía en 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,7 g, 143 mmol) y THF (100 mL) a una mezcla a 0 ºC que consistía en 2-cloro-5-fluoropiridina-3.-cloruro de sulfonilo (30 g), K_2CO_3 (28,8 g, 208 mmol), THF (100 mL) y H_2O (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para producir el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, gradiente de 1:0 a 5:1). para proporcionar el compuesto del título (35 g, 64%). EM (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{23}ClFN_3O_4S$ 407,1, encontrado 308,1 $[M+H\text{-}Boc]^+$.

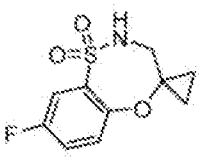
[0343] Paso D: 2-cloro-5-fluoro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (40 mL) a una solución de 2-((2-cloro-5-fluoropiridina-3-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (23,0 g, 56,4 mmol) y diclorometano (80 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto del título (17 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}ClFN_3O_2S$ 307,1, encontrado 308,0 $[M+H]^+$.

[0344] Paso E: 3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió gota a gota DIPEA (50,0 ml, 287 mmol) a una solución de 2-cloro-5-fluoro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida (17 g) y DMSO (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 160 ºC durante 2 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, gradiente de 1:0 a 3:1). para proporcionar el compuesto del título (11 g). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, m/z encontró 271,9 $[M+H]^+$.

[0345] Paso F: (**S*)-3-Fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. La mezcla de isómeros de 3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3': *f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (11 g, 40 mmol) se separaron mediante SFC purificado mediante SFC quiral (AS 250 mm x 50 mm, fase móvil: 30 % de CO_2, 30 % de EtOH y H_2O con 0,1 % de NH_3) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (5,2 g) se denominó * *S.* EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$ 271,1, m/z encontró 272,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 65: 8-fluoro-2,3-dihidroespiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,1'-ciclopropano] 1',1'-dióxido.

[0346]

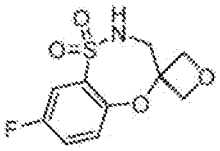


[0347] Paso A: 2,5-difluoro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)bencenosulfonamida. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 1-(aminometil))ciclopropanol (3,1 g, 35 mmol), THF (90 mL) y agua (21 mL). A esta mezcla se le añadió carbonato de potasio (3,9 g, 28 mmol) y cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (5,0 g, 23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h. la mezcla se repartió entre acetato de etilo/agua y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:1 a 1:0, elución en gradiente) proporcionando el producto del título. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}F_2NO_3S$ 263,0, m/z encontró 264,0 $[M+H]^+$.

[0348] Paso B: 8-fluoro-2,3-dihidroespiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,1'-ciclopropano] 1',1'-dióxido. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 2,5-difluoro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)bencenosulfonamida (938 mg, 3,6 mmol), carbonato de potasio (3,5 ml, 10,5 mmol, solución 3 M en agua) y DMSO. (15 mL). La reacción se calentó a 90 ºC y se dejó en agitación durante 20 h. La reacción se enfrió, se redujo el volumen a aproximadamente la mitad, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (5X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:1 a 1:0, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 42%). EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{10}FNO_3S$ 243,0, m/z encontró 243,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 66: 8-fluoro-2,3-dihidroespiro[benzo][*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1',1'-dióxido.

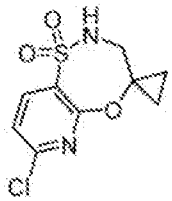
[0349]



El compuesto del título (820 mg, 34%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 65 donde se usó 3-(aminometil)oxetan-3-ol en lugar de 1-(aminometil))ciclopropanol en el paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{10}FNO_4S$ 259,0, m/z encontró 260,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 67: 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0350]



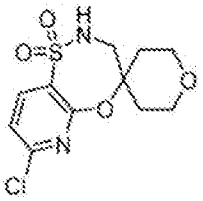
[0351] Paso A: Cloruro de 2,6-dicloropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (365 g, 3,07 mol) a H_2O (1,6 L) enfriada a 0-5 ºC y se dejó en agitación a 0-15 ºC durante 16 h. A un segundo matraz se le añadió 2,6-dicloropiridin-3-amina (100 g, 613 mmol) y HCl (745 g, 7,36 mol, 36 % de pureza). A esta mezcla se le añadió una solución de $NaNO_2$ (50,8 g, 736 mmol) en H_2O (160 mL) a 0 ºC. Después de la adición, la suspensión naranja se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. Se añadió CuCl (6,07 g, 61,3 mmol) al primer matraz seguido de la adición gota a gota inmediata de la suspensión del segundo matraz a 0-5 ºC. La suspensión se agitó a 0-5 ºC durante 1 h. La suspensión se extrajo con EtOAc (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se lavaron con salmuera (2X), se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agitó en éter de petróleo (300 mL) durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta se lavó con éter de petróleo (50 mL). La torta se secó al vacío para dar el producto deseado (94,1 g, rendimiento del 48%). EM (ESI): masa calculada para $C_5H_2Cl_3NO_2S$ 244,9, m/z encontrado 297,1. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

[0352] Paso B: 2,6-dicloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida. A una mezcla de 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (18,5 g, 212 mmol) y K_2CO_3 (42,0 g, 304,2 mmol) en THF (500 mL) y H_2O (150 mL) se le añadió 2,6-dicloropiridina-Cloruro de 3-sulfonilo (50,0 g, 202 mmol) en THF (150 mL) gota a gota mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 0-5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h. seguido de extracción de la suspensión con EtOAc (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con agua (1X), salmuera (1X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, 0:1 a 1:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (63,1 g, 86,9%). EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$ 296,0, m/z encontró 296,9 $[M+H]^+$.

[0353] Paso C: 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. A una solución de 2,6-dicloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida (61,3 g, 173 mmol) en DMSO (1,2 L) se le añadió K_2CO_3 (71,8 g, 519 mmol). La suspensión amarilla se agitó a 60 ºC durante 4 horas. La suspensión se vertió en agua (3 L) y se extrajo con EtOAc (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con agua (2X) y salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (eluyente: MeCN/agua (TFA al 0,1%), 1:9 a 2:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18,5 g, 40,0%). EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{19}ClN_2O_3S$ 260,0, m/z encontrado 261,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 68: 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0354]



[0355] Paso A: 4-hidroxitetrahidro-2H-4-carbonitrilo. A una solución de tetrahidro-*4H*-4-ona (50,0 g, 499 mmol) en THF (1,5 L) se le añadió TMSCN (49,5 g, 499 mmol) seguido de $BF_3.Et_2O$ (74,4 g, 524 mmol). La temperatura interna de la reacción se mantuvo por debajo de 10 ºC durante la adición de $BF_3.Et_2O$. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con situación sat. ac. $NaHCO_3$ (1,5 L) y se extrajo con EtOAc (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, 0:1 a 3:7, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (56,4 g, 88,8%).

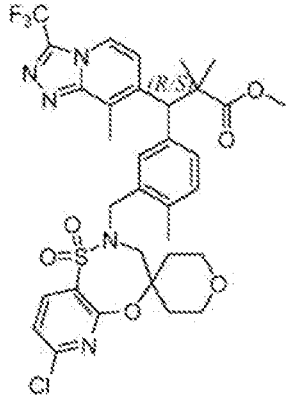
[0356] Paso B: 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-ol. A una solución de LAH (19,0 g, 487 mmol) en THF (500 mL) a 0 ºC en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota 4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonitrilo (56,4 g, 443 mmol) en THF (100 mL). La reacción se dejó calentar hasta 20 ºC seguido de la adición de H_2O (19 mL), NaOH al 15 % (19 mL) y H_2O (19 mL). La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (43,6 g, 74,9%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[0357] Paso C. 2,6-dicloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. A una mezcla de 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (30,0 g, 229 mmol) y K_2CO_3 (45,2 g, 327 mmol) en THF (300 mL) y H_2O (90 mL) se le añadió una gota cloruro de 2,6-dicloropiridina-3-sulfonilo (63,1 g, 217 mmol) en THF (90 mL) manteniendo la temperatura interna entre 0 ºC y 5 ºC. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 13 horas. La suspensión se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, 0:1 a 3:7, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (45,4 g, 58,0%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_4S$ 340,0, m/z encontró 341,1 $[M+H]^+$.

[0358] Paso D: 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. A una solución de 2,6-dicloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-*piran*-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida (14,6 g, 42,8 mmol) en THF (300 mL) se le añadió *t*-BuOK (4,80 g, 42,8 mmol). La mezcla se agitó a 10 ºC durante 1,5 h. La suspensión se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (5X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó en 30 ml de una mezcla de éter de petróleo:acetato de etilo (3:1, 50 mL) durante 30 min. La mezcla se separó por filtración y la torta se lavó con éter de petróleo y acetato de etilo (5:1, 20 mL) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (10,7 g, 48,4%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{13}ClN_2O_4S$ 304,0, m/z encontró 304,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 69: 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiropiran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

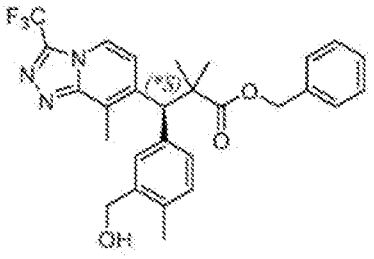
[0359]



[0360] El compuesto del título (760 mg, 73%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (Ejemplo 11, paso A) y 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 68) se utilizó en lugar de (**S*)-7*a*-metil-6,7,7*a*,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calculada para $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; m/z encontrado, 722,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 71: (**S*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo.

[0361]

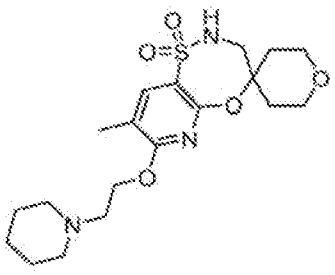


[0362] Paso A: Ácido (**S*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. A una solución de (**S*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 145, 2,64 g, 5,9 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol (24 mL) y THF (24 mL) se añadió a una solución 1 M de LiOH en agua (42 mL). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 18 h, se enfrió y el pH se ajustó a ~5 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua. El filtrado acuoso se extrajo con acetato de etilo (4X) dando como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El precipitado y el residuo de la extracción se combinaron para dar el compuesto del título (2,48 g, 99%). EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0363] Paso B: (**S*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. A un matraz bajo N_2 se le añadió ácido (**S*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (500 mg, 1,19 mmol), carbonato de potasio (410 mg, 2,97 mmol) y acetonitrilo (5,0 mL). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió a la mezcla bromuro de bencilo (0,17 ml, 1,43 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 h más. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:1 a 1:0, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 89%). EM (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$, 511,2; m/z encontrado, 512,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 72: 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2],3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0364]



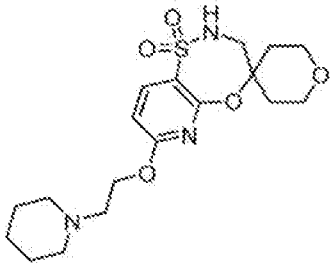
[0365] Paso A: 6-Bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida. Se enfrió una solución de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-*piran*-4-ol (14,0 g, 83,5 mmol) en THF:H_2O (230 ml, 4:1) a 0 ºC y K $2CO_3$ (26,2 g, 189 mmol) se le añadió en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 0 ºC y después se trató con cloruro de 6-bromo-2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (23,1 g, 75,7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de verterla en agua (80 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (27,8 g). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$ 399,7 m/z encontrado 400,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0366] Paso B: 7'-Bromo-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones *t*-BuOK (7,91 g, 70,5 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. (14,1 g, 35,2 mmol) y DMSO (110 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (60 mL), la mezcla se acidificó con HCl 1 N (100 mL) hasta pH = 6 y la suspensión se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (60 mL) antes de secar a presión reducida para dar el producto (10,08 g, 79%). El producto (8,28 g) se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: YMC Triart C18, columna de 250 mm x 50 mm x 7 µm; eluyente: CH_3CN del 10% al 40% (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225%) para obtener el compuesto del título (7,13 g, 56%). EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$ 363,2 m/z encontrado 363,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0367] Paso C: 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2],3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol) a una mezcla de 7'-bromo-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (2,5 g, 6,9 mmol), 2-(pirrolidin-1-il)etanol (2,67 g, 20,7 mmol), pre-catalizador G3 (0,64 g, 0,70 mmol) y DMA (30 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 95 ºC durante 16 horas antes de inactivarla con H_2O y extraer con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 69,5%). EM (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{29}N_3O_5S$ 411,5 m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 73: 7'-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

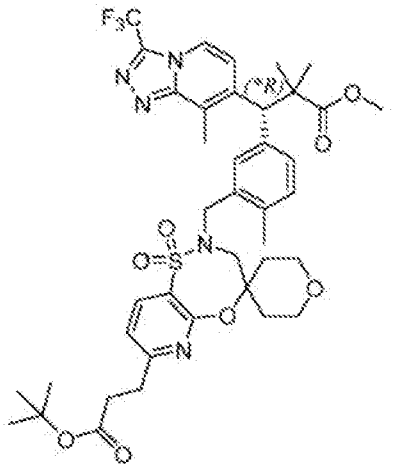
[0368]



[0369] A una solución de 2-piperidin-1-il)etan-1-ol (2,00 ml, 14,9 mmol) en DMSO (20 mL), que se había enfriado a 0 ºC, se le añadió NaH (558 mg, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos más. 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (1,00 g, 3,28 mmol, Intermedio 68) luego se añadió como un sólido en una porción y la reacción se agitó durante 15 h más. A continuación, se detuvo la reacción con NH_4Cl saturado y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5X) dando como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/metanol; 1:0 a 9:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, 77%). EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,2 m/z encontrado 398,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 74: (**R*)-metil 3-(3-((7'-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato.

[0370]



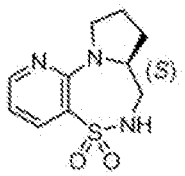
[0371] Paso A: (*E*)-*terc*-butilo 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)acrilato. Acrilato de *terc*-butilo (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (85,5 mg, 0,287 mmol) y Et_3N (580 mg, 5,73 mmol) a una solución de 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (1,00 g, 2,86 mmol) y DMF (18 mL). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se agitó mientras se calentaba a 120 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución sat. NH_4Cl (7 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:5, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (805 mg, 71%). EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1 m/z encontrado 396,9 $[M+H]^+$.

[0372] Paso B: *terc*-butilo 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato. (*E*)-*terc*-butilo 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-7'-il)acrilato (805 mg, 2,03 mmol), MeOH (10 mL) y Pd/C seco (200 mg, 10 % en peso, 0,189 mmol) se añadieron a una botella de hidrogenación de 75 mL. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi). La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:5, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (780,5 mg). EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,1 m/z encontrado 399,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0373] Paso C: (**R*)-metil 3-(3-((7'-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato. Se añadió DIAD (2,33 g, 11,5 mmol) a una solución de (**R*)-metil 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (Intermedio 141, 2,5 g, 5,7 mmol), 3-(1',1'-dioxido-de terc-butilo 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato (2,75 g, 6,90 mmol), PPh_3 (3,02 g, 11,5 mmol) y THF (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,1 g, 47%). EM (ESI): masa calculada para $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,32 m/z encontrado 816,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 75: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

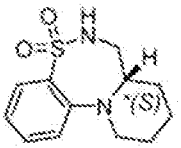
[0374]



[0375] El compuesto del título (4,3 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 4 usando (*S)*-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*R)*-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}N_3O_2S$, 239,1; m/z encontrado, 240,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 76: (**S)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0376]



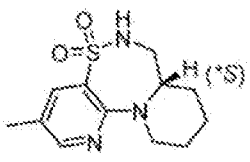
[0377] Paso A: 2-(((2-fluorofenil)sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (15 g, 77 mmol) a una mezcla de 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. (17 g, 81 mmol) y carbonato de potasio (13 g, 93 mmol) en THF (150 mL) y agua (38 mL). Después de 16 horas, se añadió sulfato de sodio y la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (28 g, 93%). RMN ^{1}H (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 s, *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).

[0378] Paso B: Clorhidrato de 2-fluoro-*N-(*piperidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida. Se disolvió 2-(((2-fluorofenil)sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (24 g, 64 mmol) en una mezcla de HCl 4 M en metanol (81 ml, 320 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,9 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0379] Paso C: (**S)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. La siguiente reacción se realizó tres veces en 2 escalas diferentes: dos veces usando 5 g de clorhidrato de 2-fluoro-*N-(*piperidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida y una vez usando 13,2 g. Se proporcionan los detalles de la reacción a escala. Se desgasificó una solución que contenía clorhidrato de 2-fluoro-*N-(*piperidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida (13,2 g, 42,7 mmol), DIPEA (27,6 g, 214 mmol) y DMSO (240 mL) burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 160 ºC. Después de 6 horas, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente. En este punto, la mezcla de reacción enfriada se combinó con las dos mezclas de reacción adicionales mencionadas anteriormente para su posterior procesamiento. La mezcla combinada se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1, 40 mL) para proporcionar una suspensión. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se secaron para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros (5,73 g). La mezcla de isómeros se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel OD-H 5 µm 3 x 25 cm; fase móvil: 25 % de metanol, 75 % de CO_2 con 0,3 % de *i*$PrNH_2$) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (2,16 g) se denominó (**S)*: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 77: (**S)*-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0380]



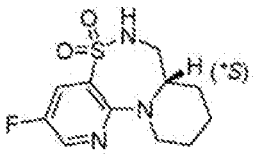
[0381] Paso A: Cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (7,6 ml, 48 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina (5,0 g, 35 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 ºC. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (6,3 ml, 53 mmol). Después de 1 hora, esta solución se añadió a una mezcla de cloruro de cobre (5,5 g, 56 mmol) y ácido acético (50 mL) que se había desgasificado burbujeando SO_2 a través de ella durante 1 hora a 0 ºC. Después de 4 horas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de 20 minutos, la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3 g, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

[0382] Paso B: 3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. El compuesto del título (1,6 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en la preparación del Intermedio 76 usando cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo en el Paso A y TFA en diclorometano. en lugar de HCl 4 M en metanol en el Paso B. EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z encontrado, 267,9 $[M+H]^+$.

[0383] Paso C: (**S)*-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. La mezcla de isómeros de 3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido del paso B se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA 10 µm 5 x 25 cm; fase móvil: 40 % de etanol, 60 % de CO_2 con 0,1 % de NH_3) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (370 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z encontrado, 268,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 78: (**S)*-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0384]



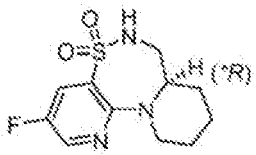
[0385] Paso A: 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina. Se añadió hierro (15 g, 270 mmol) en porciones a una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina (12 g, 68 mmol) y ácido acético (200 mL). La mezcla se calentó a 80 ºC. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se llevó a pH neutro mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa. sin purificación adicional (11 g). EM (ESI): masa calculada para $C_5H_4ClFN_2$, 146,0; m/z encontrado, 146,8 $[M+H]^+$.

[0386] Paso B: 3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. El compuesto del título (11 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 77 usando 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina en lugar de 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z encontrado, 271,9 $[M+H]^+$.

[0387] Paso C: (**S)*-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. La mezcla de isómeros de 3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido preparados en el paso B se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS 10 µm 5 x 25 cm; fase móvil: 30 % de etanol, 70 % de CO_2 con 0,1 % de NH_3) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (5,22 g) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calcd. para $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z encontrado, 272,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 79: (**R)*-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

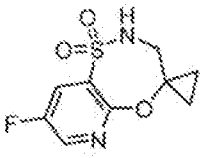
[0388]



[0389] El segundo isómero eluido (4,95 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 78 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}FN_3O_2S$, 271,1; m/z encontrado, 272,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 80: 8′-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

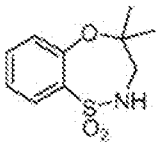
[0390]



[0391] El compuesto del título (2,2 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 78 usando 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol en lugar de 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_9FN_2O_3S$, 244,0; m/z encontrado, 245,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 81: 1,1-dióxido de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina.

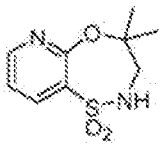
[0392]



[0393] El compuesto del título (238 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 7 usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de 3-(aminometil)oxetan-3-ol en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}NO_3S$, 227,1; m/z encontrado, 228,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 82: 1,1-dióxido de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepina.

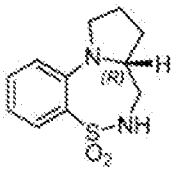
[0394]



[0395] El compuesto del título (139 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 5 usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de 1-(aminometil)ciclopropanol en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_9H_{12}N_2O_3S$, 228,1; m/z encontrado, 229,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 83: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0396]

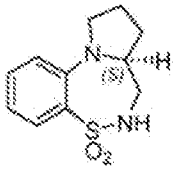


[0397] Paso A: (*R*)-2-fluoro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida. Una mezcla de 2-fluorobencenosulfonamida (11,2 g, 64,2 mmol), (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (19 g, 188 mmol) en DMSO (33 mL) se calentó a 150 ºC. Después de 2,5 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con una solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (diclorometano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 33%). Las fracciones impuras del producto se concentraron, se trituraron con diclorometano, se filtraron y los sólidos se recogieron para obtener una porción adicional del compuesto del título (5,4 g, 33%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{16}N_2O_3S$, 256,1; m/z encontrado, 257,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0398] Paso B: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (5,6 g, 24 mmol) a una suspensión en agitación de (*R*)-2-fluoro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida (5,2 g, 20 mmol) y trifenilfosfina (8 g), 30 mmol) en diclorometano (104 mL). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (acetato de diclorometanoetilo) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 31%). EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; m/z encontrado, 238,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 84: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

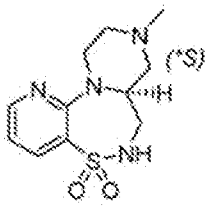
[0399]



[0400] El compuesto del título (1,7 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 83 usando (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol en lugar de (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}N_2O_2S$, 238,1; m/z encontrado, 239,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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).

Intermedio 85: (**S)*-9-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0401]



[0402] Paso A: 1-(*terc*-butil) 2-carbamoilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo. Se añadió NH_4HCO_3 (9 g, 114 mmol) a una solución de ácido 4-((benciloxi)carbonil)-1-(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (33 g, 91 mmol), Boc_2O (25,7 g, 118 mmol). mmol), piridina (4,3 g, 54 mmol) y 1,4-dioxano (462 mL). Después de 14 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y la solución se lavó con salmuera. La capa orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (36 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{25}N_3O_5$, 363,2; m/z encontrado, 386,0 $[M+Na]^+$.

[0403] Paso B: 1-(*terc*-butil) 2-cianopiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo. La siguiente reacción se realizó dos veces en 2 escalas diferentes: una vez usando 10 g de 2-carbamoilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo y una vez usando 26 g. Se proporcionan los detalles de la reacción a escala de 26 g. Se añadió TFAA (19,5 g, 93,0 mmol) a una solución enfriada con agua con hielo de 2-carbamoilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo (26 g, 72 mmol), Et_3N (23 g, 230 mmol) y THF (260 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se combinó con una mezcla de reacción similar a la descrita anteriormente comenzando con 10 g de 2-carbamoilpiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo. La mezcla combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo-acetato de etilo, 10:1 a 2:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (26 g) en forma de un aceite amarillo claro. EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{23}N_3O_4$, 345,2; m/z encontrado, 345,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0404] Paso C: 1-(*terc*-butil) 2-(aminometil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo. La siguiente reacción se realizó dos veces en 2 escalas diferentes: 2-cianopiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo y una segunda usando 16 g de 4-bencilo 1-*terc*-butil 2-cianopiperazina-1,4-dicarboxilato. Los detalles de la reacción de 16 g se muestran a continuación. Se añadió $NaBH_4$ (17,5 g, 463 mmol) en porciones a una solución enfriada con agua con hielo de 2-cianopiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo (16 g, 46 mmol) y $CoCl_2$ (22 g, 93 mmol) y MeOH (347 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se combinó con la mezcla de reacción como se describió anteriormente comenzando con 10 g de 2-cianopiperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo-1-terc-butilo. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y la suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano lo que dio como resultado varias fracciones orgánicas. Estas fracciones se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (21 g) en forma de un aceite amarillo oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{27}N_3O_4$, 349,2; m/z encontrado, 350,0 $[M+H]^+$.

[0405] Paso D: 1-(*terc*-butil) 2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo. Se añadió K_2CO_3 (5,44 g, 39,4 mmol) a una mezcla de 2-(aminometil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo (11,5 g), THF (124 mL) y H_2O (31 mL). Después de 5 minutos, se añadió en porciones cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (6,96 g, 32,8 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado numerosas fracciones orgánicas. Estas fracciones se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (18 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{29}ClN_4O_6S$, 524,2; m/z encontrado, 547,0 $[M+Na]^+$.

[0406] Paso E: 3-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)piperazina-1-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato de bencilo. Se añadió TFA (20,0 ml, 269 mmol) a una solución de 2-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo 1-*terc*-butilo (13,0 g, 24,8 mmol) y cloruro de metileno (100 mL). Después de 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (14,5 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$, 424,1; m/z encontrado, 425,0 $[M+H]^+$.

[0407] Paso F: 6,7,7a, 8,10,11-hexahidro-9H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina-9-carboxilato de bencilo 5,5-dióxido. Se añadió Cs_2CO_3 (43,8 g, 134 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (14,5 g,) y DMSO (250 mL). La mezcla se calentó a 160 ºC. Después de 6 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (350 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 2:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 43%) en forma de un aceite amarillo. EM (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{20}N_4O_4S$, 388,1; m/z encontrado, 389,0 $[M+H]^+$.

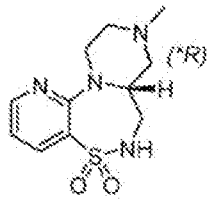
[0408] Paso G: 7,7*a*,8,9,10,11-Hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Bencil 6,7,7a,8,10,11-hexahidro-9*H*-pirazino[2,1-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina-9-carboxilato 5,5-dióxido (4,0 g, 10 mmol), MeOH (200 mL) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (2,0 g, 10 % en peso, 1,4 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{14}N_4O_2S$, 254,1; m/z encontrado, 255,1 $[M+H]^+$.

[0409] Paso H: (**S*)-9-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió en porciones $NaBH_3CN$ (3,7 g, 59 mmol) a una solución enfriada con agua con hielo de 7,7*a*,8,9,10,11-Hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (2,5 g), formaldehído acuoso al 37 % (16 g, 197 mmol), MeOH (100 mL) y diclorometano (50 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Esto dio

como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters Xbridge Prep OBD C18 de 250 x 50 mm x 10 mm, eluyente: CH_3CN del 5% al 25% (v/v) en H_2O con NH_3 al 0,05%) para proporcionar el compuesto del título como un compuesto racémico. mezcla como un sólido rosado (900 mg, 33%). Esto se combinó con 750 mg adicionales de la mezcla racémica (1,6 g en total). Se realizó una segunda purificación mediante cromatografía líquida preparativa (sílice desnuda irregular, 5 % de metanol en diclorometano con 0,5 % de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g) como mezcla racémica. Los isómeros se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel OD-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 80 % de CO_2 y 20 % de etanol) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (625 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; m/z encontrado, 268,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 86: (*R)-9-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

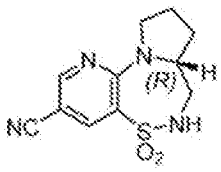
[0410]



[0411] El segundo isómero eluido (650 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 85 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{16}N_4O_2S$, 268,1; m/z encontrado, 268,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 87: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido.

[0412]



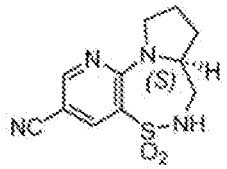
[0413] Paso A: (R)-2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió (*R*)-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,44 g, 12,2 mmol) a una suspensión que consistía en K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol), THF (27 mL) y H_2O (5,5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y luego se trató con cloruro de 2,5-dicloropiridina-3-sulfonilo (2,0 g, 8,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 90 %) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; m/z encontrado, 310,1 $[M-100]^+$. RMN ^1H (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).

[0414] Paso B: (R)-3-cloro-6, 7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió gota a gota TFA (5 mL) a una solución de (*R*)-2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 7,3 mmol) *y* diclorometano (20 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadió TEA (6,2 ml, 44 mol) al residuo en tolueno (33 mL). La solución resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 99 %) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; m/z encontrado, 274,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0415] Paso C: (*R*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido. Se añadió $Zn(CN)_2$ (1,47 g, 12,5 mmol) a una mezcla de (*R*)-3-cloro-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (2,0 g, 7,3 mmol), Zn (185 mg, 2,83 mmol) y DMA (42 mL). La mezcla se roció con Ar durante 5 minutos y luego se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (631 mg, 0,69 mmol) y X-Phos (526 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar durante otros 5 minutos y luego se agitó a 110 ºC durante 18 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 88 %) en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; m/z encontrado, 264,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 88: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido.

[0416]



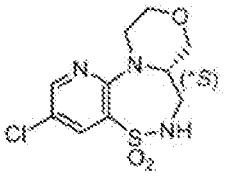
[0417] Paso A: (*S*)-2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió (*S*)-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,44 g, 12,2 mmol) a una suspensión que consistía en K_2CO_3 (1,18 g, 8,52 mmol), THF (27 mL) y H_2O (5,5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y luego se trató con cloruro de 2,5-dicloropiridina-3-sulfonilo (2,0 g, 8,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 90 %) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_4S$, 409,1; m/z encontrado, 310,1 $[M-100]^+$. RMN ^1H (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).

[0418] Paso B: (*S*)-3-cloro-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió gota a gota TFA (5 mL) a una solución de (*S*)-2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 7,3 mmol) y diclorometano (20 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadió TEA (6,2 ml, 44 mol) al residuo en tolueno (33 mL). La solución resultante se agitó a 130 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 99 %) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}ClN_3O_2S$, 273,0; m/z encontrado, 273,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 600 (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).

[0419] Paso C: (*S*)-6,7,7a,8,9,10-Hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido. Se añadió $Zn(CN)_2$ (1,47 g, 12,5 mmol) a una mezcla de (R)-3-cloro-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (2,0 g, 7,3 mmol), Zn (185 mg, 2,83 mmol) y DMA (42 mL). La mezcla se roció con Ar durante 5 minutos y luego se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (631 mg, 0,69 mmol) y X-Phos (526 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar durante otros 5 minutos y después se agitó a 110 ºC durante 18 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 87 %) en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, 264,1; m/z encontrado, 264,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 89: (**S*)-3-cloro-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

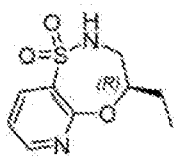
[0420]



[0421] (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 13, 300 mg, 1,18 mmol) se disolvió en DCM (24 mL). A temperatura ambiente, se añadió N-clorosuccinimida (314 mg, 2,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 59%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}ClN_3O_3S$, 289,0; m/z encontrado, 290,0 $[M+1]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 91: 1,1-dióxido de (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina.

[0422]



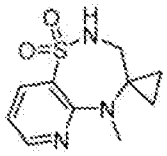
[0423] Paso A: (*R*)-1-Aminobutan-2-ol. Se añadieron (*R*)-2-etiloxirano (6,0 g, 83 mmol) y NH_3 acuoso al 28 % (100 ml, 727 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (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).

[0424] Paso B: (*R*)-2-cloro-*N*-(2-hidroxibutil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (20 g, 94 mmol) y THF (80 mL) a una mezcla a 0 ºC de (R)-1-aminobutan-2-ol (8,0 g). K_2CO_3 (24,0 g, 173 mmol), THF (80 mL) y H_2O (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (150 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto del título (20 g) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calculada. $C_9H_{13}ClN_2O_3S$ 264,03 m/z, encontrado 264,8 $[M+H]^+$.

[0425] Paso C: (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido. Se añadió en porciones *t*-BuOK (25,0 g, 223 mmol) a una solución a 0 ºC de *(R)*-2-cloro-*N*-(2-hidroxibutil)piridin-3-sulfonamida (20 g) y DMSO (100 mL). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 12 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y la mezcla resultante se acidificó a pH 6 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa usando una columna Xtimate C18, 150 x 25 mm x 5 µm (eluyente: CH_3CN del 5 % al 35 % (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225 %) para proporcionar el compuesto del título (6 g). El producto contenía impurezas y se trituró con éter de petróleo:acetato de etilo (30:1, 100 mL) y la suspensión se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (50 mL) antes de secar a presión reducida para dar el compuesto del título (5,67 g) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_9H_{12}N_2O_3S$ 228,06 m/z, encontrado 229,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO *d6)* 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).

Intermedio 93: 5'-metil-2',3'-dihidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina] 1',1'-dióxido.

[0426]



[0427] Paso A: (1-carbamoilciclopropil)carbamato de terc-butilo. Se añadió gota a gota piridina (11,8 g, 149 mmol) a una mezcla que consistía en ácido 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxílico (50,0 g, 248 mmol), Boc_2O (70,5 g, 323 mmol), NH_4HCO_3 (24,6 g, 311 mmol) y MeCN (500 mL) durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL), se ajustó a pH 7 con HCl 1 N y luego la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (40,1 g, 80 %) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso. sin mayor purificación. RMN ^{1}H (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).

[0428] Paso B: (1-cianociclopropil)carbamato *de terc*-butilo. Se añadió gota a gota TFAA (47,3 g, 225 mmol) a una solución que consistía en (1-carbamoilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (30,0 g, 150 mmol), trietilamina (62,7 g, 450 mmol) y diclorometano (180 mL) durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 5:1, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (22,5 g, 82,3%) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (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, 1H).

[0429] Paso C: (1-cianociclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (15,0 g, 60 % de pureza, 375 mmol) a una solución a 0 ºC de (1-cianociclopropil)carbamato de *terc*-butilo (22,5 g, 123 mmol) y THF (150 mL). La mezcla resultante se trató con yodometano (34,7 g, 244 mmol) mediante adición gota a gota a 0 ºC y después se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de inactivarla con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y extraer con acetato de etilo (150 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (23,0 g), que se usó en la siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (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).

[0430] Paso D: (1-(aminometil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió Raney Ni (2 g) a un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía una mezcla de (1-cianociclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (23 g), metanol (200 mL) y NH_3 acuoso al 25 % (5 mL) que había sido desgasificado con argón. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 15 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (150 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto del título (25 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,86 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23-1,22 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H).

[0431] Paso E: (1-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota una solución que consistía en cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (20 g, 94 mmol) y THF (50 mL) a una mezcla de (1-(aminometil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (20 g), K_2CO_3 (20,0 g, 145 mmol), THF (150 mL) y H_2O (40 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (30 g) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{22}ClN_3O_4S$ 375,10 m/z, se encontró 398,0 $[M+Na]^+$. RMN ^{1}H (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).

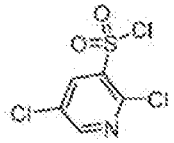
[0432] Paso F: 2-cloro-*N*-((1-(metilamino)ciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (30,0 ml, 433 mmol) a una solución a 0 ºC que consistía en (1-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)ciclopropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (35 g,) y diclorometano (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (30 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{14}ClN_3O_2S$ 275,05, m/z encontró 275,9 $[M+H]^+$.

[0433] Paso G: 5'-metil-3',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió gota a gota DIPEA (30,0 ml, 172 mmol) a una solución de 2-cloro-*N*-((1-(metilamino)ciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida (10 g) y DMSO (60 mL). La mezcla se calentó a 160 ºC durante 2 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (200 mL) y la solución resultante se extrajo

con acetato de etilo (150 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se trituró con acetato de etilo:éter de petróleo (1:10). La suspensión se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo:éter de petróleo (1:30) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,58 g, 41%). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ 239,07 m/z, encontrado 240,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 94: cloruro de 2,5-dicloropiridina-3-sulfonilo.

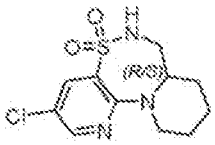
[0434]



[0435] A una solución de 2,5-dicloropiridin-3-amina (50 g, 307 mmol) en CH_3CN (300 mL), que se había enfriado a 0 ºC, se le añadió ácido fluorobórico (71,6 ml, 460 mmol, 40 % de pureza) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (44,3 g, 429 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La solución resultante fue una solución de sales de diazonio. En un matraz separado, se añadió H_2O (500 mL) a $SOCl_2$ (100 ml, 1,38 mol), gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 7 ºC, luego la solución se agitó a 15 ºC durante 16 horas. Se añadió CuCl (734 uL, 30,7 mmol), luego se añadió la solución de sales de diazonio previamente preparada (la solución de sales de diazonio se mantuvo a -5 ºC durante la adición) gota a gota a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se obtuvo una suspensión gris. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (600 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1) para proporcionar el compuesto del título (65,0 g, rendimiento del 81,7%) en forma de un aceite amarillo.

Intermedio 95: 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0436]



[0437] Paso A: 2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de cloruro de 2,5-dicloropiridina-3-sulfonilo (Intermedio 94, 38,3 g, 179 mL) en THF (550 mL) y H_2O (200 mL) se le añadió K_2CO_3 (35,9 g, 260 mmol). Se añadió una solución de cloruro de 2,5-dicloropiridin-3-sulfonilo (40,0 g, 162 mmol) en THF (250 mL) a la mezcla de reacción que se había enfriado a 0 ºC. Después de calentar a 20 ºC, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas. Se obtuvo una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (600 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo, 3:1 con 1 % de Et_3N) para proporcionar el compuesto del título (55,0 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido amarillo.

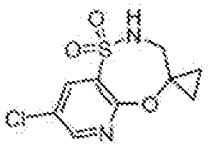
[0438] Paso B: 2,5-Dicloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida. A una solución de 2-(((2,5-dicloropiridina)-3-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (55,0 g, 130 mmol) en DCM (500 mL) se le añadió TFA (28,8 mL). 389 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCE (200 mL) y la solución se concentró nuevamente a presión reducida. El material se agitó en MTBE (100 mL) durante 30 minutos y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como su sal TFA (40,0 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido blanco.

[0439] Paso C: 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. A una solución de 2,5-dicloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida como su sal TFA (40,0 g, 91,3 mmol) en DMF (600 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (89,2 g, 274 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias

fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1). El producto se agitó en MTBE (60 mL) durante 30 minutos y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (30 g).

Intermedio 96: 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0440]

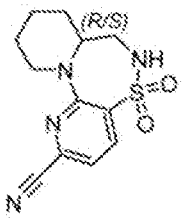


[0441] Paso A: 2,5-Dicloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida. A una solución de 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (35,0 g, 283 mmol, como su sal HCl) en THF (1 L) y H_2O (200 mL) se le añadió K_2CO_3 (126 g, 913 mmol). Se añadió una solución de cloruro de 2,5-dicloropiridina-3-sulfonilo (intermedio 94, 90,0 g, 365 mmol) en THF (500 mL) a la mezcla de reacción que se había enfriado a 0 ºC y luego se agitó la mezcla de reacción. a 20 ºC durante 16 horas. Se obtuvo una solución amarilla. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1 L x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo, 5:1) para proporcionar el compuesto del título (66,0 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido blanco.

[0442] Paso B: 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido. A una solución de 2,5-dicloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)piridin-3-sulfonamida (33,0 g, 111 mmol) en DMSO (500 mL) se le añadió K_2CO_3 acuoso (3 M, 111 mL). la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas. Se obtuvo una solución incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se agitó en MTBE (100 mL) durante 30 minutos y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (30,0 g, 51 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco.

Intermedio 97: 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido.

[0443]



[0444] Paso A: Cloruro de 6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (22,2 ml, 40 % en peso en agua, 145 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloropiridin-3-amina (20,0 g, 96,4 mmol) y acetonitrilo (100 mL) que se había enfriado. a 0 ºC. Esta mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos antes de tratarla con nitrito de *terc*-butilo (17,2 ml, 145 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se mezclaron cloruro de cobre(I) (14,3 g, 144 mmol) y ácido acético (100 mL) en un matraz aparte. Esta mezcla se enfrió a 0 ºC, se burbujeó con SO_2 gaseoso (> 1,3 M) a 0 ºC durante 1 hora. El cloruro de cobre(I) en una mezcla de ácido acético se enfrió a 0 ºC y después se trató gota a gota con la solución de tetrafluoroborato de 6-bromo-2-cloropiridina-3-diazonio anterior. Esta mezcla se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 10:1, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (11,4 g) como un líquido marrón., que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (br s, 1H), 8,29-7,95 (m, 2H), 7,74-7,46 (m, 2H).

[0445] Paso B: 2-((6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió cloruro de 6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonilo (11,4 g, 39,2 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml que contenía una mezcla de K_2CO_3 (16,3 g, 118 mmol), THF (50 mL). y H_2O (10 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 ºC antes de tratar con 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,4 g, 39 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo

presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 3:2, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10,7 g) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrClN_3O_4S$ 467,03 m/z encontrado 369,8 $[M-100+H]^+$.

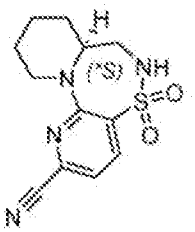
[0446] Paso C: 6-Bromo-2-cloro-*N*-*(*piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota TFA (11,4 ml, 164 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución que consistía en 2-((6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. (7,70 g, 16,4 mmol) y diclorometano (20 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,3 g) como un líquido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{15}BrClN_3O_2S$ 366,98 m/z encontrado 369,8 $[M+H]^+$.

[0447] Paso D: 2-Bromo-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió DIPEA (42,2 ml, 310 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2-cloro-*N*-*(*piperidin-2-ilmetil)piridin-3-sulfonamida (8,3 g, 17 mmol) y tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130 ºC durante 2 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y luego se purificó mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (7,6 g) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$ 331,00 m/z encontrado 333,7 $[M+H]^+$.

[0448] Paso E: 7,7*a,*8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido. Se añadió $Zn(CN)_2$ (5,4 g, 46 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía una mezcla de 2-bromo-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (7,6 g, 23 mmol), Zn (310 mg, 4,74 mmol) y DMF (30 mL). La mezcla se roció con argón durante 5 minutos y después se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (1,8 g, 2,5 mmol). A continuación, la mezcla se roció con argón durante otros 5 minutos y se calentó a 140 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, el filtrado se vertió en agua (50 mL) y la mezcla de agua filtrada se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 3:7), elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 86 %) en forma de un sólido verde. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08 m/z encontrado 278,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 98: (**S)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-5,5-dióxido de 2-carbonitrilo.

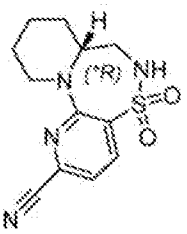
[0449]



[0450] 7,7*a,*8,9,10,11-Hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 97) se purificó mediante SFC sobre EA 250 mm x 50 mm, 10 mm (eluyente: 40% a 40% (v/v) de CO_2 supercrítico en EtOH y H_2O con 0,1% NH_3) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (1,974 g) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08 m/z encontrado 279,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 99: (**R)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido.

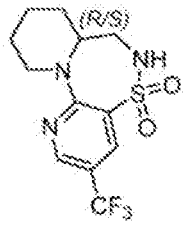
[0451]



[0452] El segundo isómero eluido (1,9 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 98 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ 278,08 m/z encontrado 279,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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). Alternativamente, la RMN ^1H se realizó en DMSO-*d6* y los datos son los siguientes: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 100: 3-(Trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-fJ[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0453]



[0454] Paso A: Tetrafluoroborato de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-diazonio. Se añadió gota a gota HBF_4 (11,7 ml, 40 % en peso en agua, 76,2 mmol) a una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (10 g, 51 mmol) y acetonitrilo (80 mL) que había sido enfriado a 0 ºC. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (9,1 ml, 77 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0455] Paso B: Cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo. Se enfriaron cloruro de cobre(I) (7,6 g, 77 mmol) y ácido acético (150 mL) a 0 ºC, se burbujearon con gas SO_2 (> 1,3 M) a 0 ºC durante 1 hora y luego se trataron con la solución de tetrafluoroborato de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-diazonio gota a gota a 0 ºC en una atmósfera de N_2. Esta mezcla de reacción se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó adicionalmente mediante FCC (éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0) para dar el compuesto del título (12,1 g). como un líquido marrón. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 8,80-8,76 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

[0456] Paso C: 2-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,35 g, 34,3 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (17,8 g, 129 mmol), THF (80 mL) y H_2O (16 mL) que se había enfriado a 0 ºC. Esta mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y luego se trató con cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (12 g, 43 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2,5 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 1:0 a 3:2, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 61 %) en forma de un líquido marrón. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{23}ClF_3N_3O_4S$ 457,10 m/z encontrado 357,9 $[M-100+H]^+$.

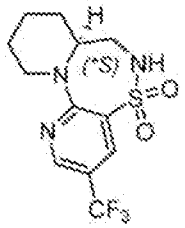
[0457] Paso D: 2-cloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota TFA (18,2 ml, 263 mmol) a una solución que consistía en *2*-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 26 mmol) y diclorometano (30 mL) que se había enfriado a 0 ºC. Esta mezcla se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto (14 g) como un líquido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}ClF_3N_3O_2S$ 357,05 m/z encontrado 357,9 $[M+H]^+$.

[0458] Paso E: 3-(Trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió DIPEA (48,0 ml, 352 mmol) a una mezcla de 2-cloro-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (14 g) y tolueno (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 130 ºC durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo:acetato de

etilo, 1:0 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, 94%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08 m/z encontrado 321,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 101: (*S)-3-(Trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-fJ[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

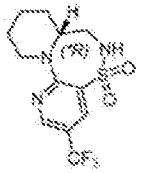
[0459]



[0460] 3-(Trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 100, 7,2 g, 17 mmol) se purificó mediante SFC sobre OD 250 mm x 50 mm, 10 µm (eluyente: 20 % a 20 % (v/v) de CO_2 supercrítico en EtOH y H_2O con 0,1 % NH_3) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (3,0 g) se denominó (*5): EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08 m/z encontrado 322,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 102: (**R)*-3-(Trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-fl[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

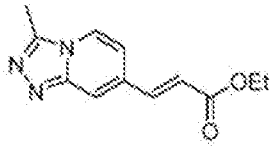
[0461]



[0462] El segundo isómero eluido (3,6 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Intermedio 101 se denominó (*)*:* EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}F_3N_3O_2S$ 321,08 m/z encontrado 322,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 103: (*E)*-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo.

[0463]



[0464] Paso A: 4-Bromo-2-hidrazinilpiridina. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas una emulsión de 4-bromo-2-fluoropiridina (33 g, 188 mmol) y monohidrato de hidrazina (91 ml, 1876 mmol). Se añadieron NaOH acuoso 4 M (81 mL) y agua (165 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado se recogió y se lavó con agua (200 mL) para proporcionar el compuesto del título (34 g, 97 %) en forma de un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

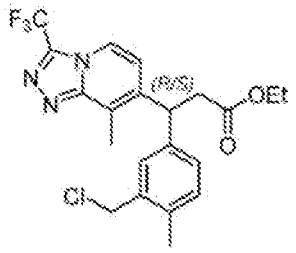
[0465] Paso B: *N'*-(4-bromopiridin-2-il)acetohidrazida. Se añadió gota a gota anhídrido acético (17 ml, 180 mmol) a una solución de 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (33,9 g, 180 mmol) y trietilamina (27,7 ml, 199 mmol) en DCM (340 mL) que se había enfriado. a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después de este período de tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 mL). El precipitado se recogió y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (600 mL) para proporcionar el compuesto del título (37,6 g, 91%) como un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0466] Paso C: 7-Bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Una solución de *N'*-(4-bromopiridin-2-il)acetohidrazida (37,5 g, 163 mmol) en ácido acético (380 mL) se agitó a 100 ºC durante 72 horas. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se tritió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 mL). El sólido se lavó con agua (100 mL) y éter dietílico (50 mL) para proporcionar el compuesto del título (31 g, 90%) como un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0467] Paso D: (*E*)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Una mezcla de 7-bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (5 g, 24 mmol), acrilato de etilo (5,1 ml, 47 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,73 g, 2,36 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 94,7 mmol) se agitaron en DMF (50 mL) a 120 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió el precipitado. El sólido se lavó con DMF (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (5,12 g, 94 %) en forma de un sólido blanquecino. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{13}N_3O_2$, 231,1; m/z encontrado, 232,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 104: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

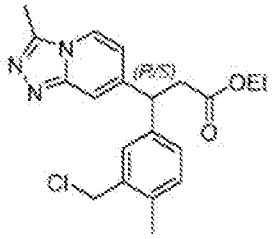
[0468]



[0469] Se añadió cloruro de tionilo (0,17 ml, 2,3 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 25, 480 mg, 1,14 mmol) y 2 gotas de DMF en DCM (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_2$, 439,1; m/z encontrado, 440,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 105: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

[0470]



[0471] Paso A: 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió hidróxido de potasio acuoso 1 M (2,2 ml, 2,2 mmol) a una mezcla de acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (Intermedio 20, 1,89 g, 6,50 mmol), (E)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (Intermedio 103, 501 mg, 2,17 mmol) y $[Rh(COD)Cl]_2$ (107,8 mg, 0,219 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL). La reacción se calentó a 110 ºC durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó en agua, acetato de etilo y salmuera. La mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, rendimiento del 42 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}N_3O_4$, 395,2; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

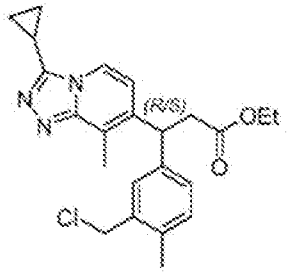
[0472] Paso B: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una mezcla de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (360 mg, 0,91 mmol) y carbonato potásico (260 mg, 1,88 mmol) en etanol (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, luego se disolvió en agua y DCM. La mezcla bifásica

resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (259 mg, 80 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{23}N_3O_3$, 353,2; m/z encontrado, 354,3 $[M+H]^+$.

[0473] Paso C: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (260 mg, rendimiento del 95 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 104 donde el 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4 Se usó]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 25). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371,1; m/z encontrado, 372,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 106: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

[0474]



[0475] Paso A: 4-Bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina. Se combinaron 4-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (100 g, 526 mmol), piridina (1000 mL) e hidrato de hidrazina (300 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 4 horas a 75 ºC. La mezcla resultante se concentró al vacío, luego se diluyó con 2000 ml de H_2O y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con H_2O para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (90 g, rendimiento del 85%).

[0476] Paso B: 7-Bromo-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se combinaron 4-bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina (25 g, 124 mmol), DCM (250 mL) y ciclopropanocarbaldehído (9,96 g, 142 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esto le siguió la adición de diacetato de yodobenceno (47,8 g, 148 mmol), en porciones a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se detuvo la reacción mediante la adición de 300 ml de agua. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se recristalizó en DCM/hexano en una proporción de 1:3 para proporcionar un sólido de color naranja (20 g, rendimiento del 65 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{10}BrN_3$, 251,0; m/z encontrado, 252,0 $[M+H]^+$.

[0477] Paso C: (*E*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Se añadió DMF anhidra (7 mL) a una mezcla de 7-bromo-3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (1,25 g, 4,96 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (96 mg, 0,43 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acrilato de etilo (2,3 ml, 21 mmol) y trietilamina (0,59 ml mg, 4,2 mmol) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se recogió, se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 24 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{17}N_3O_2$ 271,1; m/z encontrado, 272,0 $[M+H]^+$.

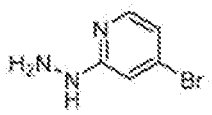
[0478] Paso D: Etil 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato. El compuesto del título (149 mg, rendimiento del 54 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 105, Paso A, donde etil (*E*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[Se usó 4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato en lugar de (*E*)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il) acrilato. EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_4$, 435,2; m/z encontrado, 436,0 $[M+H]^+$.

[0479] Paso E: 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. El compuesto del título (193 mg, 93 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 105, Paso B, donde 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato. EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; m/z encontrado, 394,0 $[M+H]^+$.

[0480] Paso F: Etil 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato. El compuesto del título (186 mg, rendimiento del 92 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 104, donde 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo se utilizó en lugar de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 25). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,2; m/z encontrado, 412,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 109: 4-Bromo-2-hidrazinilpiridina.

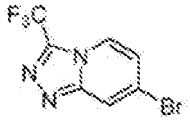
[0481]



Se calentó a 50 ºC una mezcla que contenía 4-bromo-2-fluoropiridina (50 g, 280 mmol) e hidrato de hidrazina (414 ml, 8,54 mol). Después de 16 horas, se enfrió la suspensión a temperatura ambiente, se filtró y se lavaron los sólidos con agua. Los sólidos lavados se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (50,5 g, 95%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 110: 7-Bromo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

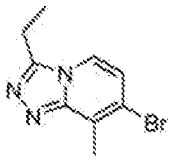
[0482]



[0483] Se añadió gota a gota TFAA (758 ml, 5,38 mol) al sólido en agitación 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (Intermedio 109, 50,5 g, 269 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC. Después de 16 horas, la mezcla se vertió lentamente en agua (200 mL) y luego se llevó a pH 7-8 mediante la adición de NaOH acuoso. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (62,8 g, 88%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_7H_3BrF_3N_3$, 264,9; m/z encontrado, 267,7 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 111: 7-Bromo-3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

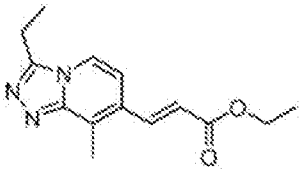
[0484]



El compuesto del título (3,05 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 24 usando ácido propiónico en lugar de TFAA. EM (ESI): masa calc. para $C_9H_{10}BrN_3$, 239,0; m/z encontrado, 240,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 112: (*E*)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo.

[0485]

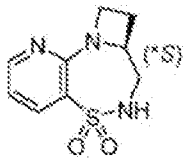


[0486] Una mezcla de 7-bromo-3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 111, 1,05 g, 4,37 mmol), acrilato de etilo (2,1 ml, 19,4 mmol), trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (338 mg, 1,51 mmol) en DMA (12 mL) se

desgasificaron burbujeando nitrógeno a través de la mezcla. A continuación, la mezcla se calentó a 125 ºC. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas fueron separadas. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se absorbieron en tierra de diatomeas para su purificación mediante cromatografía en columna flash (hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (494 mg, 44%). EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259,1; m/z encontrado, 260,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 113: (**S)*-7,7a,8,9-Tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0487]



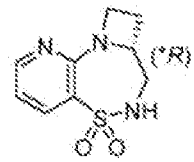
[0488] Paso A: 2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se suspendieron (azetidin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo (9,2 g, 49,5 mmol) y carbonato de potasio (7,8 g, 56,6 mmol) en una mezcla de THF (100 mL) y agua (25 mL). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo (10 g, 47,2 mmol). Después de agitar durante la noche, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17,9 g, 89%). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{20}ClN_3O_4S$, 361,1; m/z encontrado, 261,7 [M-CO_2*t*-Bu]$^-$.

[0489] Paso B: *N-(*Azetidin-2-ilmetil)-2-cloropiridin-3-sulfonamida. Se añadió TFA (17,4 ml, 251 mmol) a una solución de 2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (17,9 g, 41,9 mmol) en DCM (80 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 15 horas, el análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida y luego la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (10,5 g, 96%). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0490] Paso C: (**S)*-7,7a,8,9-Tetrahidro-6H-*azeto*[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió Cs_2CO_3 (38,5 g, 118 mmol) a una solución de *N*-(azetidin-2-ilmetil)-2-cloropiridin-3-sulfonamida (10,3 g, 39,4 mmol) en DMSO (150 mL). La mezcla se calentó a 130 ºC. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió sobre agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,35 g, 49%). EM (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z encontrado, 226,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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, 7,7Hz, 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). La mezcla de isómeros de 5,5-dióxido de 7,7*a,*8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 mm 250 x 20 mm, fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (2,05 g) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z encontrado, 226,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 114: (**R)*-7,7a,8,9-Tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

[0491]

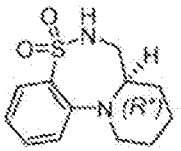


[0492] El segundo isómero eluido (2,09 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 113 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}N_3O_2S$, 449,2; m/z encontrado, 226,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 8,35-8,30 (m,

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).

Intermedio 116: (**R)*-7,7a,8,9,10,11-Hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

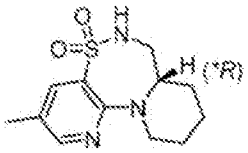
[0493]



[0494] El segundo isómero eluido (2,16 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 76 se denominó (**R)*: 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 117: (**R)*-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido.

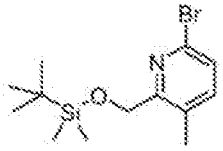
[0495]



[0496] El segundo isómero eluido (289 mg) de la separación quiral descrita en el Intermedio 77 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, 267,1; m/z encontrado, 268,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 120: 6-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metilpiridina.

[0497]

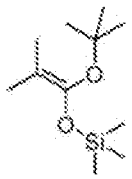


[0498] Paso A. (6-Bromo-3-metilpiridin-2-il)metanol. Esta reacción se realizó en dos lotes comenzando con 30 g de ácido 6-bromo-3-metilpicolínico para cada lote. Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF, 280 ml, 280 mmol) a una solución de ácido 6-bromo-3-metilpicolínico (30 g, 139 mmol) en THF (100 mL) a 0 ºC. A continuación, la mezcla se calentó a 50 ºC. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió agua (500 mL) lentamente hasta que cesó el desprendimiento de gas. Esta mezcla se agitó durante 1 hora calentando a temperatura ambiente. En este punto se combinaron los dos lotes. La mezcla combinada se extrajo con acetato de etilo lo que dio como resultado varias fracciones orgánicas. Estas fracciones se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (50 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0499] Paso B: 6-Bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metilpiridina. Se añadió TBSCl (56 g, 372 mmol) a una solución enfriada con hielo de (6-bromo-3-metilpiridin-2-il)metanol (50 g, 247 mmol) e imidazol (37,2 g, 546 mmol) en DCM (500ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 2 horas, lo que dio como resultado la formación de una suspensión. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (30 g, 37%).

Intermedio 121: ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano.

[0500]

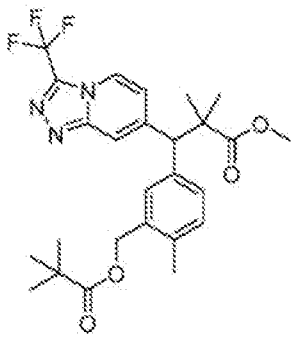


[0501] Paso A: isobutirato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota una solución de *terc*-butanol (19 ml, 200 mmol) en DCM (40 mL) durante cinco minutos a una solución de cloruro de isobutirilo (20 ml, 190 mmol) en DCM (90 mL). Después se añadió gota a gota, lentamente, trietilamina (40 ml, 290 mmol). Se añadió DCM adicional (40 mL) seguido de la adición de DMAP (1,1 g, 10 mmol). Después de 18 horas, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M hasta que la mezcla fue bifásica y cada capa fue homogénea. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por destilación (temperatura del baño de 125 ºC y temperatura de la cabeza de 85-90 ºC con enfriamiento del matraz de recolección con agua helada) para proporcionar el compuesto del título como un líquido transparente e incoloro (18,3 g, 67 %). RMN ^{1}H (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).

[0502] Paso B: ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano. Se añadió una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexanos (20,5 ml, 32,8 mmol) a una solución de diisopropilamina (5 ml, 35,7 mmol) en THF (25 mL) que se había enfriado a 0 ºC. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de isobutirato de *terc*-butilo (4,3 g, 30 mmol) en THE (10 mL). Después de 30 minutos, se añadió clorotrimetilsilano (4,5 ml, 35,5 mmol). El matraz de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla se vertió en una solución de agua helada y hexanos. Las capas fueron separadas. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

Intermedio 122: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0503]



[0504] Paso A: 3-(Trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. A un vial equipado con una barra agitadora se le añadió 3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina, (Intermedio 110, 8,98 g, 33,8 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (9,63 g, 71,9 mmol), fosfato de potasio (31,1 g, 144 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (1,41 g, 1,71 mmol), 1,4-dioxano (88 mL) y agua destilada (16 mL). La solución se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de ella durante 10 minutos, luego se tapó el vial y se colocó en un baño de arena que se había calentado a 100 ºC. Después de 1 hora, se sacó el vial de la arena caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre éter y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (5,74 g, 80%). EM (ESI): masa calc. para $C_9H_6F_3N_3$, 213,1; m/z encontrado, 214,1 $[M+H]^+$.

[0505] Paso B: 3-(Trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. A una solución de 3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (5,72 g, 26,8 mmol) en 1,4-dioxano (120 mL) y agua destilada (40 mL) bajo presión positiva de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió tetróxido de osmio (2,5 % en peso en solución de *terc*-butanol, 14 ml, 1,38 mmol) seguido inmediatamente por la adición de periodato de sodio (17 ml, 81,4 mmol) dando como resultado la formación de un ppt blanco. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre éter y agua. Se añadió salmuera y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: hexanos/acetato de etilo) para proporcionar una espuma blanca. La espuma se disolvió con una cantidad mínima de DCM y luego se agregaron hexanos hasta que un sólido blanco se desprendió de la solución. Los sólidos blancos se aislaron mediante filtración al vacío para dar el compuesto del título (3,23 g, 56%). EM (ESI): masa calc. para $C_8H_4F_3N_3O$, 215,1; m/z encontrado, 216,1 $[M+H]^+$.

[0506] Paso C: pivalato de 5-(hidroxi(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. A un matraz secado en horno equipado con un condensador de reflujo y una entrada de gas argón se le añadió 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-carbaldehído (1,7 g, 8 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilpivalato (en intermedio 42, 3,1 g, 9,3 mmol), carbonato de potasio (3,6 g, 26 mmol), cloruro de paladio (106 mg, 0,598 mmol), tri(1-naftil)fosfina (169 mg, 0,397 mmol) y THF (86 mL). La reacción se calentó en un baño de arena fijado a 75 ºC. Después de 17 horas, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se agregaron 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilpivalato, carbonato potásico, cloruro de paladio y tri(1-naftil)fosfina. La reacción se calentó en un baño de arena fijado a 75 ºC. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre éter y agua. Las capas fueron separadas. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexanos a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 75%). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$.

[0507] Paso D: pivalato de 5-(cloro(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. A un vial bajo presión positiva de nitrógeno, se le añadió 5-(hidroxi(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. pivalato (1,35 g, 3,20 mmol) y DCM (39 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,20 ml, 2,73 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se repartió entre DCM y agua destilada. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas fueron separadas. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,40 g, 99%). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_2$, 439,1; m/z encontrado, 440,1 $[M+H]^+$.

[0508] Paso E: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. A un matraz en atmósfera de argón, se añadió pivalato de 5-(cloro(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo (1,40 g, 3,18 mmol), DCM (82 mL), dimetilcetena metil trimetilsililacetal (0,970 ml, 4,77 mmol) y bromuro de indio (III) (228 mg, 0,637 mmol). Después de 18 horas, se añadió un equivalente adicional de cada dimetilceteno, metil trimetilsililo acetal y bromuro de indio (III). Después de 4 días, la mezcla se repartió entre hexanos-DCM (1:1) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas fueron separadas. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo de color naranja brillante se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (438 mg, 27%) como una espuma de color naranja claro. EM (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_4$, 505,2; m/z encontrado, 506,5 $[M+H]^+$.

Intermedio 123: 3-(3-(benciloxi)propoxi)propan-1-ol.

[0509]



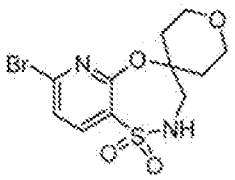
[0510] Paso A: 3-(benciloxi)propil-4-metilbencenosulfonato. Se agitaron 3-(benciloxi)propan-1-ol (10,0 g, 60,2 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (17,2 g, 90,2 mmol), trietilamina (25,0 ml, 179 mmol) y diclorometano (100 mL) a 20 ºC durante 3 horas antes de verter en agua (50 mL) y extraer con diclorometano (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 5:1, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (18 g) en forma de un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0511] Paso B: 3-(3-(benciloxi)propoxi)propan-1-ol. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (6,0 g, 60 % de pureza, 0,15 mmol) a una solución de propano-1,3-diol (17,0 g, 223 mmol) y DMF (40 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

enfrió nuevamente a 0 ºC y luego se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(benciloxi)propilo (18,0 g) y DMF (40 mL). Esta mezcla se agitó mientras se calentaba a 80 ºC durante 12 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente, verterse en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL) y extraerse con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para producir el compuesto del título (9,0 g, 71%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (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).

Intermedio 124: 7'-Bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0512]



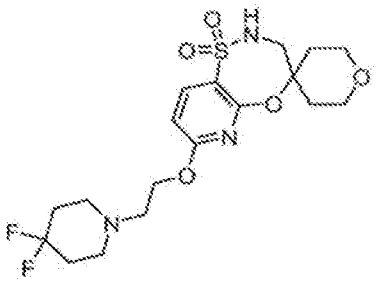
[0513] Paso A: Cloruro de 6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (32,0 ml, 206 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloropiridin-3-amina (30,0 g, 145 mmol) y acetonitrilo (150 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos antes de añadir gota a gota nitrito de *terc*-butilo (26,0 ml, 219 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora, lo que dio como resultado la preparación de una solución de tetrafluoroborato de 6-bromo-2-cloropiridina-3-diazonio. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L aparte se añadió cloruro de cobre(I) (22,0 g, 222 mmol) y ácido acético (120 mL). Esta mezcla se enfrió a 0 ºC, se burbujeó gas SO_2 (> 1,3 M) a través de ella a 0 ºC durante 1 hora para preparar una solución de azufre. En este momento, la solución de tetrafluoroborato de 6-bromo-2-cloropiridina-3-diazonio anterior, que también se había enfriado a 0 ºC, se añadió gota a gota a la solución de azufre que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL), se agitó durante 20 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con agua (2X) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 10:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (24 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0514] Paso B: 6-Bromo-2-cloro-N-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (48 g) y THF (100 mL) a una mezcla de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-*piran*-4-ol (20,0 g, 152 mmol), K_2CO_3 (65,0 g, 470 mmol), THF (100 mL) y H_2O (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (35 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0515] Paso C: 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones *t*-BuOK (5,5 g, 49 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. (10 g) y DMSO (40 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. A continuación, se calentó esta mezcla a 100 ºC durante 2 horas antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y el pH de la solución se ajustó a pH = 6 con HCl 1 N (20 mL), lo que dio como resultado la formación de una suspensión. El sólido de la suspensión se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo (20 mL) antes de secar a presión reducida para dar el producto (7,0 g), que se combinó con otro lote de 7'-bromo-2,2. ',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (14 g) para proporcionar 21 g de producto a purificar. Después se trituraron los 21 g de producto con acetato de etilo (30 mL) y los sólidos se aislaron mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 50 mL) antes de secar a presión reducida para dar el compuesto del título (18,5 g) en forma de un sólido gris. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, m/z encontró 349,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 125: 7'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

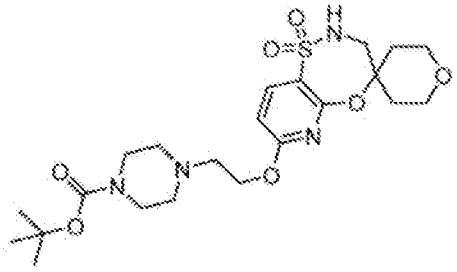
[0516]



[0517] A una solución de (4,4-difluoropiperidin-1-il)etan-1-ol (655 mg, 3,97 mmol) en tolueno (5,0 mL) en atmósfera de N_2 que se había enfriado a 0 ºC se le añadió NaH (164 mg, 60 % de dispersión en aceite, 4,1 mmol) en dos lotes. Después de agitar a 0 ºC durante 10 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 50 minutos más. A continuación, esta solución se transfirió mediante una jeringa a un recipiente a presión con tapa de rosca de 48 ml en atmósfera de N_2 que contenía 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2].,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (500 mg, 1,32 mmol, Intermedio 124), tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) (121 mg, 0,13 mmol) y [1,1'-binaftalen]-2-il-di-terc-butilfosfina (105 mg, 0,26 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 18 h. Pasado ese tiempo, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron 0,15 ml de AcOH. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: metanol/DCM, 0:1 a 1:10, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (202 mg, 35 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{25}F_2N_3O_5S$ 433,1, m/z encontró 434,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 126: 4-(2-((1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

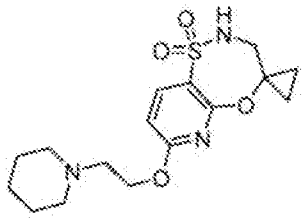
[0518]



[0519] A una solución de 4-(2-hidroxietil)plperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1020 mg, 4,4 mmol) en DMSO (6,0 mL) en atmósfera de N_2 se añadió hidruro de sodio (65 mg, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (300 mg, 0,98 mmol, Intermedio 68) luego se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM; 0:100 a 1:10, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (382 mg, 78%). RMN ^1H (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).

Intermedio 127: 7'-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

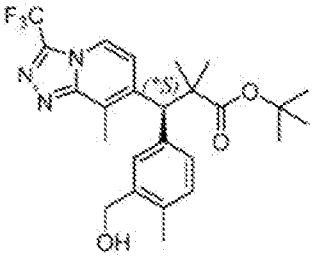
[0520]



[0521] A un recipiente a presión con tapa de rosca de 48 ml bajo N_2 se le añadió 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (400 mg, 1,5 mmol, Intermedio 67), 2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (595 mg, 4,6 mmol), carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol), Precatalizador G3 de Josiphos Pd(0) (142 mg, 0,15 mmol) y DMA (10 mL). La mezcla se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se calentó a 100 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla 50/50 de salmuera/agua y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, MeOH/DCM; 0:100 a 3:20, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 44%). CL-EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_4S$ 353,1, m/z encontró 354,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 128: (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo.

[0522]



[0523] Paso A: 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Una mezcla de 7-bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (60,0 g, 214 mmol, Intermedio 24), trifluoro(vinil)borato de potasio (57,0 g, 426 mmol), K_3PO_4 (136 g, 641 mmol), 1,4-dioxano (500 mL) y H_2O (100 mL) se rociaron con Ar durante 5 minutos y luego se trataron con $Pd(dppf)Cl_2$ (9,4 g, 13 mmol). La mezcla resultante se burbujeó nuevamente con Ar durante otros 5 minutos y luego se calentó a 110 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se vertió en H_2O (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (éter de petróleo/acetato de etilo; 10:1 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (42 g, 86%). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_8F_3N_3$ 227,1, m/z encontró 228,1 $[M+H]^+$.

[0524] Paso B: 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. Se añadió $K_2OsO_42H_2O$ (1,36 g, 3,69 mmol) a una solución de 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (21 g, 92 mmol) 1,4-dioxano (700 mL) y H_2O (destilada, 700 mL). Se añadió $NaIO_4$ (59 g, 276 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, se inactivó con H_2O (600 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 10:1 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI): masa calc. para $C_9H_6F_3N_3O$ 229,1, m/z encontró 230,1 $[M+H]^+$.

[0525] Paso C: (3-(((*terc*-butilmetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (80,6 ml, 1,3 M en THF, 105 mmol) a una mezcla de *terc*-butil-((5-yodo-2-metilbencil)oxi)dimetilsilano (27,8 g, 76,7 mmol). y THF (200 mL) que se había enfriado a -15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 1 hora seguido de la adición gota a gota de una solución de 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-carbaldehído (16 g, 70 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de inactivarse con NH_4Cl saturado (500 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 20:1 a 2:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (24 g, 73%). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$ 465,2, m/z encontró 466,3 $[M+H]^+$.

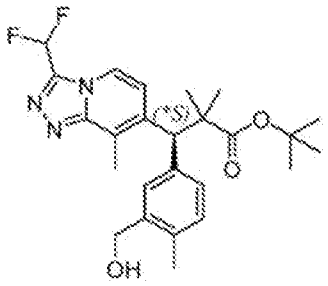
[0526] Paso D: 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. Se añadió 2,2,2-tricloroacetonitrilo (431 ml, 4,30 mmol) a una solución de (3-(((*terc* butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (1,0 g, 2,1 mmol), DBU (64 ml, 0,43 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 mL) en atmósfera de N_2. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (4,65 g, 21,5 mmol) y BF_3•Et_2O (0,24 ml, 1,9 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 horas más antes de inactivarla con H_2O (30 mL) y extraer con diclorometano (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 20:1 a 5:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 27,9%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{44}F_3N_3O_3Si$ 591,3, m/z encontró 592,3 $[M+H]^+$.

[0527] Paso E: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. Se añadió TBAF (7,3 ml, 1 M en THF, 7,3 mmol) a una solución de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (2,15 g, 3,63 mmol) y THF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivarla con H_2O (50 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (3X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 10:1 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 75%). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z encontró 478,2 $[M+H]^+$.

[0528] Paso F: (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. La mezcla de isómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (1,3 g, 2,7 mmol) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; eluyente: 35 % a 35% (v/v) de CO_2 supercrítico en *i*-PrOH y H_2O con 0,1% de NH_3). El primer isómero eluido (561 mg, 43%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z encontró 478,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 129: (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo.

[0529]



[0530] Paso A: (5-yodo-2-metilfenil)metanol. Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (276 ml, 1 M en THF, 276 mmol) a una solución de ácido 5-yodo-2-metilbenzoico (60,0 g, 229 mmol) y THF (500 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 ºC durante 3 horas antes de enfriar a 0 ºC. Esta mezcla se trató con H_2O (250 mL) gota a gota, se agitó durante 1 hora más con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (55 g, 97%). RMN ^1H (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).

[0531] Paso B: ((5-yodo-2-metilbencil)oxi)dimetilsilano de *terc*-butilo. Se añadió TBSCl (37,0 g, 245 mmol) a una solución de (5-yodo-2-metilfenil)metanol (55,0 g, 222 mmol), imidazol (30,6 g, 449 mmol) y diclorometano (600 mL) que se había

enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos que se habían formado durante el procedimiento descrito anteriormente se aislaron mediante filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0, elución en gradiente) para obtener el compuesto del título (67 g, 83%). RMN ^{1}H (400MHz, 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).

[0532] Paso C: *terc*-butildimetil((2-metil-5-vinilbencil)oxi)silano. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (5,5 g, 7,5 mmol) a una mezcla de *terc*-butil((5-yodo-2-metilbencil)oxi)dimetilsilano (67,0 g, 185 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (50,0 g, 373 mmol), K_3PO_4 (119 g, 561 mmol), 1,4-dioxano (700 mL) y H_2O (140 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente, verterla en agua (100 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 1:0, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (42,1 g, 87%). RMN ^{1}H (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).

[0533] Paso D: 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído. Se añadió $K_2OsO_42H_2O$ (2,91 g, 7,90 mmol) a una solución de *terc*-butildimetil((2-metil-5-vinilbencil)oxi)silano (42,0 g, 158 mmol), 1,4-dioxano (500 mL), y H_2O (500 mL). La mezcla se trató lentamente con $NaIO_4$ (102 g, 477 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión resultante se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3X). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 10:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (34,7 g, 83%). RMN ^{1}H (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).

[0534] Paso E: 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina. Se añadió 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (50,0 g, 211 mmol) a un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía hidrato de hidrazina (345 ml, 7,11 mol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 16 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con agua (3X) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50,2 g, 96%).

[0535] Paso F: 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (502 ml, 4,04 mmol) a 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina (50,2 g, 202 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 ºC durante 32 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa de NaOH 5 N. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (3X) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (56,8 g). 79%). EM (ESI): masa calc. para $C_8H_6F_2IN_3$ 309,0 m/z encontrado 310,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

[0536] Paso G: (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (33,5 ml, 1,3 M en THF, 43,6 mmol) a una solución de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (12,3 g, 39,8 mmol) y THF (150 mL) que se habían enfriado a -20 ºC. Esta mezcla se agitó a -20 ºC durante 1 hora. En ese momento se añadió gota a gota una solución de 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído (9,6 g, 36 mmol) y THF (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de inactivarse con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL), verterse en H_2O (30 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5 g) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_2Si$ 447,2 m/z encontrado 448,2 $[M+H]^+$.

[0537] Paso H: 7-((3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*aa*]piridina. Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (3,6 ml, 50 mmol) a una solución de (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (27,3 g, 40,9 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (23 mL) y diclorometano (180 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 20 minutos antes de ajustar el pH con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH = 7. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 5:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18,5 g).

[0538] Paso I: 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió $InBr_3$ (3,06 g, 8,63 mmol) a una solución de 7-((3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (17,5 g, 37,6 mmol),

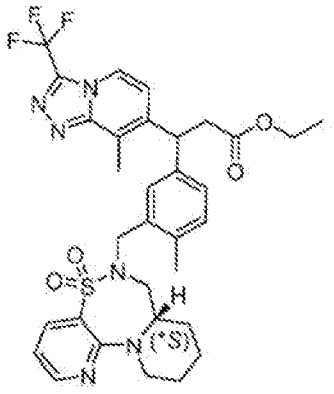
((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (81,28 g, 375,6 mmol) y diclorometano (200 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se burbujeó con N_2 durante otros 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 3 días antes de inactivarse con H_2O (50 mL). La mezcla se combinó con otro lote de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo y se separaron las porciones orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar 23 g del compuesto del título. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: YMC-Triart Prep C18, columna de 150 mm x 40 mm x 7 µm, eluyente: CH_3CN del 70 % al 100 % (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225 %) para proporcionar el compuesto del título (7,6 g). RMN ^{1}H (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).

[0539] Paso J: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió TBAF (28,3 ml, 1 M en THF, 28,3 mmol) a una solución de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (8,1 g, 14 mmol) y THF (80 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente antes de verterla en agua (50 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 2:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 84%). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$ 459,2 m/z encontrado 460,3 $[M+H]^+$.

[0540] Paso K: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (**S*)-*terc*-butilo. La mezcla de isómeros de ácido 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-4-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm, eluyente: 35% a 35% (v/v) de CO_2 supercrítico en IPA con 0,1% de NH_3). El primer isómero eluido (2,46 g, 37%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$ 459,2 m/z encontrado 460,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 130: 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

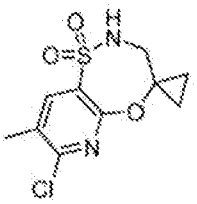
[0541]



[0542] A una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo (1,5 g, 3,56 mmol, Intermedio 25) en THF (25 mL) se añadió (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*d*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (1,3 g, 4,97 mmol) y trifenilfosfina (1,4 g, 5,34 mmol). Después de que la mezcla de reacción fuera homogénea, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml, 5,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: EtOAc/Hexanos; 0:100 a 40:60, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1450 mg, 62%). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$ 656,2, m/z encontró 657,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 131: 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0543]



[0544] Paso A: 2,6-Dicloro-5-metilpiridin-3-amina. Se añadió en porciones NCS (32,9 g, 246 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina (35,0 g, 245 mmol) y acetonitrilo (250 mL). La mezcla resultante se calentó a 35 ºC durante 16 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 4:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (45 g, 99%). EM (ESI): masa calculada. Para $C_6H_6Cl_2N_2$ 176,0 m/z encontrado 176,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 7,07 (s, 1H), 5,65 (br s, 2H), 2,53 (s, 3H).

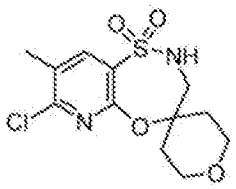
[0545] Paso B: Cloruro de 2,6-dicloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (56,0 ml, 365 mmol) a una solución de 2,6-dicloro-5-metilpiridin-3-amina (43,0 g, 243 mmol) y acetonitrilo (300 mL) a la que se había enfriado a 0 ºC. ºC. Esta mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, se trató con nitrito de *terc*-butilo (44,0 ml, 370 mmol) gota a gota, seguido de agitación adicional a 0 ºC durante otras 2 horas para preparar un 2,6-dicloro-Solución de tetrafluoroborato de 5-metilpiridina-3-diazonio. En un matraz aparte, se mezclaron cloruro de cobre(I) (36,0 g, 364 mmol) y ácido acético (300 mL) y se enfriaron a 0 ºC. Este cloruro de cobre/ácido acético se trató luego con la solución de tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-5-metilpiridin-3-diazonio anterior que también se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (39,5 g) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 8,13 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

[0546] Paso C: 2,6-Dicloro-*N*-((1-hidroxiciclopropil)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida. A una mezcla de K_2CO_3 (28,7 g, 208 mmol), THF (100 mL) y H_2O (20 mL) que se había enfriado a 0 ºC se le añadió 1-(aminometil)ciclopropanol (4,30 g, 49,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2,6-dicloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (18,0 g, 69,1 mmol). Esta mezcla se agitó durante 2 horas a 0 ºC antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (5X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 49%). Masa EM (ESI) calculada para $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ 310,0 m/z encontrado 310,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0547] Paso D: 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. A una solución de 2,6-dicloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-*piran*-4-il)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida (11,0 g, 35,3 mmol) y DMSO (80 mL) se añadió *t*-BuOK (10,0 g, 89,1 mmol). Esta mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 3:2, elución en gradiente). Este producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: columna PREPL-M Xbridge BEH C18 de 250 mm x 50 mm x 10 µm; eluyente, CH_3CN/H_2O (con NH_3 al 0,04 % y NH_4HCO_3 10 mM) del 10 % al 43 %, elución en gradiente) para proporcionar el producto del título (2,3 g, 23 %). Masa EM (ESI) calculada para $C_{10}H_{11}ClN_2O_3S$ 274,0 m/z encontrado 275,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 132: 7'-cloro-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

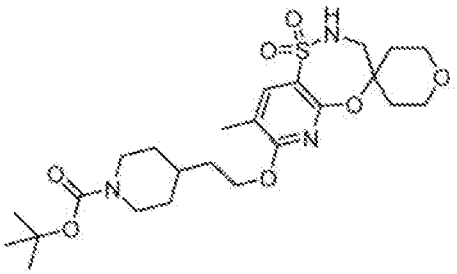
[0548]



[0549] El compuesto del título (8,48 g, 63%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 131 donde se usó 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol en lugar de 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol. en el paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$ 318,0 m/z encontrado 318,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 133: 4-(2-((1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

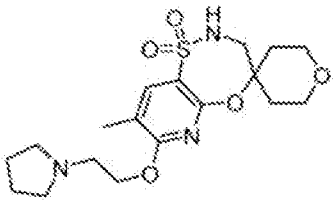
[0550]



[0551] El compuesto del título (450 mg, 93%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 126 donde se usó 4-(2-hidroxietil-piperidina)-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 7'-cloro-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 132) se usó en lugar de 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio, 68). EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{37}N_3O_7S$ 511,2, m/z encontró 412,1 $[M+H\text{-boc}]^+$.

Intermedio 134: 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2],3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

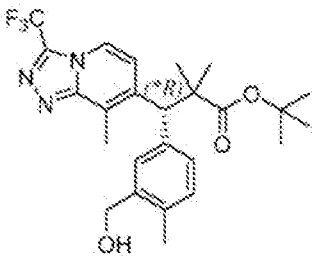
[0552]



[0553] El compuesto del título (1405 mg, 51%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 126 donde se usó 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 7'-cloro-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 132) se usó en lugar de 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 68). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,2, m/z encontró 398,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 135: (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo.

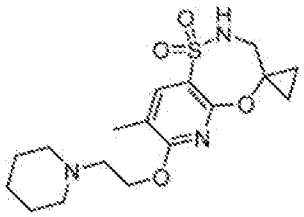
[0554]



[0555] La mezcla de isómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (1,3 g, 2,7 mmol, Intermedio 128, paso E) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; eluyente: 35% a 35% (v/v) de CO_2 supercrítico en *i*-PrOH y H_2O con 0,1% de NH_3). El segundo isómero eluido (535 mg, 41%) se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3$ 477,2, m/z encontró 478,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 136: 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

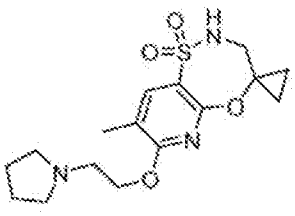
[0556]



[0557] El compuesto del título (274 mg, 42%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67). EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_4S$, 367,2; m/z encontrado, 368,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 137: 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

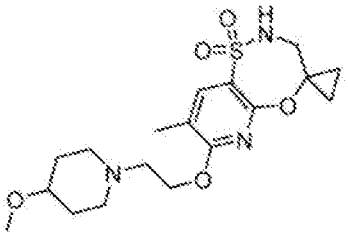
[0558]



[0559] El compuesto del título (512 mg, 41%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67) y 2-(pirrolidina-1-il)etan-1-ol en lugar de 2-(piperidin-1-il)etano-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_4S$, 353,1; m/z encontrado, 354,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 138: 7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

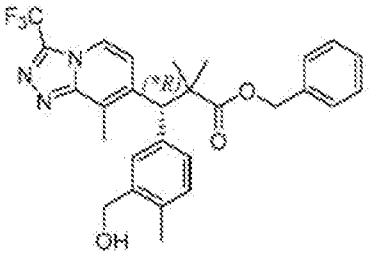
[0560]



[0561] El compuesto del título (250 mg, 71%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67) y 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etan-1-ol en lugar de 2-(piperidin-1-il)etano-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{27}N_3O_5S$, 397,2; m/z encontrado, 398,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 139: (**R)*-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo.

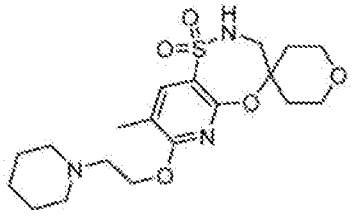
[0562]



[0563] El compuesto del título (2,48 g, 99%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 71 donde (**R)*-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-d*metil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 141) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de metilo en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 421,2 m/z encontrado 422,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 140: 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0564]



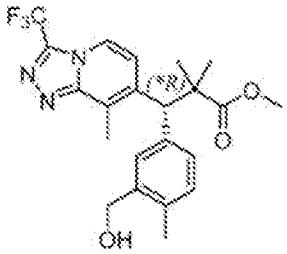
[0565] Paso A: 6-Bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-metilpiridin-3-sulfonamida. Se añadió en porciones K_2CO_3 (26,2 g, 189 mmol) a una solución de 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (14,0 g, 83,5 mmol) y THF:H_2O (230 ml, 4:1). que había sido enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 0 ºC y después se añadió cloruro de 6-bromo-2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo (23,1 g, 75,7 mmol). Esta mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas antes de verterla en agua (80 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (27,8 g, 83%). EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{16}BrClN_2O_4S$ 399,7 m/z encontrado 400,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0566] Paso B: 7'-Bromo-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones *t*-BuOK (7,91 g, 70,5 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloro-N-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. (14,1 g, 35,2 mmol) en DMSO (110 mL) que se había enfriado a 0 ºC. A continuación, se calentó esta mezcla a 100 ºC durante 2 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (60 mL) y el pH se ajustó con HCl 1 N (100 mL) a pH = 6. La suspensión resultante se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo (60 mL) antes de secar en atmósfera reducida. presión para dar el compuesto del título (10,08 g). Este sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: YMC Triart C18, columna de 250 mm x 50 mm x 7 µm; eluyente: CH_3CN del 10 % al 40 % (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225 %) para proporcionar el título. compuesto (7,13 g, 56%). EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}BrN_2O_4S$ 363,2 m/z encontrado 363,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0567] Paso C: 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol) a una mezcla de 7'-bromo-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (2,5 g, 6,9 mmol), 2-(piperidin-1-il)etanol (2,67 g, 20,7 mmol), pre-catalizador G3 (0,64 g, 0,70 mmol) y DMA (30 mL) en atmósfera de N_2. Esta mezcla se calentó a 95 ºC durante 16 horas antes de inactivarla con H_2O y extraer con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 0:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 69%). EM (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{29}N_3O_5S$ 411,5 m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 141: (**R*)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0568]



[0569] Paso A: (5-Bromo-2-metilfenil)metanol. Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (250 ml, 1 M en THF, 250 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (45,0 g, 209 mmol) y THF (400 mL) que se había enfriado hasta 0 ºC. La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió más a 0 ºC y se inactivó mediante la adición lenta de MeOH (250 mL) y se combinó con otro lote de (5-bromo-2-metilfenil)metanol y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X) dando como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (87,8 g), que se usó en la siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0570] Paso B: pivalato de 5-bromo-2-metilbencilo. Se añadió gota a gota cloruro de pivaloílo (119 ml, 966 mmol) a una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (87,8 g, 437 mmol), trietilamina (243 ml, 1,75 mol) y diclorometano (800 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas antes de verterla en agua (600 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo, isocrático) para dar el compuesto del título (160 g, 96%). RMN ^1H (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).

[0571] Paso C: pivalato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo. Pivalato de 5-bromo-2-metilbencilo (40,0 g, 140 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (53,5 g, 211 mmol), KOAc (55,1 g, 561 mmol) y 1,4-dioxano (600 mL) se mezclaron y se rociaron con N_2 durante 5 minutos y $Pd(dppf)Cl_2$ (8,2 g, 11 mmol). La mezcla se burbujeó nuevamente con N_2 durante otros 5 minutos y luego se calentó a 90 ºC durante 4 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente, verterla en H_2O (200 mL) y extraer con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Este material se combinó con otro lote de pivalato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/ acetato de etilo, 10:1, isocrático) para dar el producto (120 g), que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: SANPONT C18, columna de 250 mm x 50 mm x 5 µm, eluyente: 50 % a 95 % (v/v) CH_3CN y H_2O con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (77,1 g) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 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).

[0572] Paso D: 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. 7-bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (36,5 g, 130 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (34,9 g, 261 mmol), K_3PO_4 (83,0 g, 391 mmol), 1,4-dioxano (350 mL) y H_2O (70 mL) se mezclaron y se rociaron con Ar durante 5 minutos y luego $Pd(dppf)Cl_2$ (4,8 g, 6,6 mmol) fue añadido. Esta mezcla se roció con Ar durante otros 5 minutos y se calentó a 110 ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con otro lote de 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se vertió en H_2O (160 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (48,4 g).

[0573] Paso E: 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído. Se añadió $K_2O_2O_{42}H_2O$ (1,6 g, 4,3 mmol) a una solución de 8-metil-3-(trifluorometil)-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (24,0 g, 105 mmol), 1,4-dioxano (700 mL) y H_2O destilada (700 mL). A continuación, se añadió $NaIO_4$ (72,3 g, 338 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, el filtrado se combinó con otro lote de 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo:/acetato de etilo, 10:1 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (45,2 g). EM (ESI): masa calculada para $C_9H_6F_3N_3O$ 229,1 m/z encontrado 229,8 $[M+H]^+$.

[0574] Paso F: pivalato de 5-(hidroxi(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-carbaldehído (25,6 g, 112 mmol), pivalato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (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), y THF (600 mL) se mezclaron y se rociaron con Ar durante 5 minutos seguido de la adición de $PdCl_2$ (3,96 g, 22,3 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 minutos y luego se calentó a 75 ºC durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se combinó con dos lotes adicionales de 5-(hidroxi(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-pivalato de metilbencilo, se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol (2X). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0 a 2:3, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (61 g). RMN ^1H (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).

[0575] Paso G: Pivalato de 5-(cloro(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo. Se añadió cloruro de tionilo (117 ml, 1,61 mol) a una solución de pivalato de 5-(hidroxi(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo (61,0 g, 140 mmol) y diclorometano (1 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (74 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0576] Paso H: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Pivalato de 5-(cloro(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metil)-2-metilbencilo (69,0 g, 129 mmol), ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (74,3 g, 426 mmol), diclorometano (1 L) e $InBr_3$ (10,54 g, 29,73 mmol), se rociaron con Ar durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 mL) y se extrajo con diclorometano (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:1 a 3:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (31 g, 46%). EM (ESI): masa calculada. Para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ 519,2 m/z encontrado 520,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

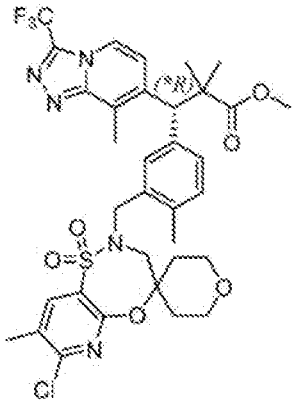
[0577] Paso I: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió gota a gota metóxido de sodio (37,0 ml, 25 % en peso en MeOH, 162 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (26 g, 50 mmol) y MeOH (250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se combinó con otro lote de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL) y se

extrajo con DCM (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 100:1 a 1:1, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (21 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0578] Paso J: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo. La mezcla de isómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 5 µm; eluyente: 35% a 35% (v/v) CO_2 supercrítico en IPA y H_2O con 0,1% NH_3). El segundo isómero eluido (8,5 g, 39%) se denominó (**R*). EM (ESI): masa calculada. Para $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 435,2 m/z encontrado 436,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 142: (**R*)-3-(3-((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiropiran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

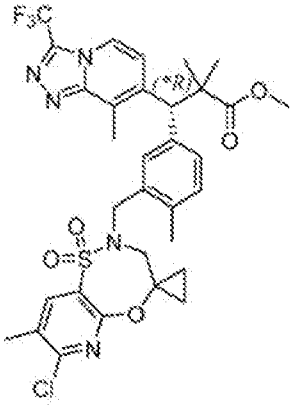
[0579]



[0580] El compuesto del título (230 mg, 91%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 141) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (Ejemplo 11, paso A) y 7'-cloro-8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 132) se utilizó en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirollo[2,1-d][1, 5,5-dióxido de 2,5]tiadiazepina (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{37}ClF_3N_5O_6S$, 735,2; m/z encontrado, 736,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 143: (**R*)-3-(3-((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

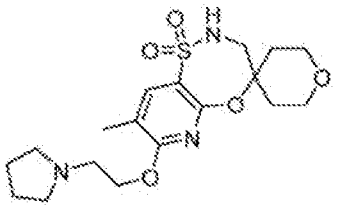
[0581]



[0582] El compuesto del título (726 mg, 93%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 141) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 7'-cloro-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirollo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}ClF_3N_5O_5S$, 691,2; m/z encontrado, 692,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 144: 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidropsiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

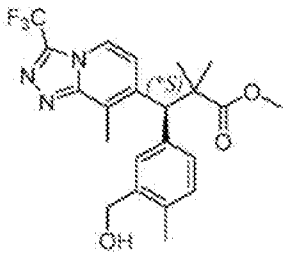
[0583]



[0584] El compuesto del título (667 mg, 61%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 140 donde se usó 2-(pirrolidin-1-il)etanol en lugar de 2-(piperidin-1-il)etanol en el paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{27}N_3O_5S$ 397,5 m/z encontrado 398,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 145: (**S)*-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

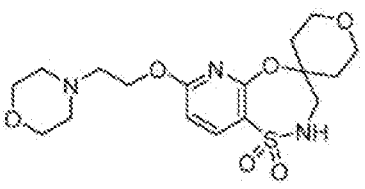
[0585]



[0586] La mezcla de isómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 5 µm; eluyente: 35% a 35% (v/v) CO_2 supercrítico en IPA y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (8,5 g, 39%) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calculada. Para $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 435,2 m/z encontrado 436,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 146: 7'-(2-morfolinoetoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido.

[0587]



[0588] Paso A: Cloruro de 6-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonilo. Se añadió gota a gota HBF_4 (32,0 ml, 206 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloropiridin-3-amina (30,0 g, 145 mmol) y acetonitrilo (150 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La

mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (26,0 ml, 219 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 ºC durante 1 hora para formar una solución de tetrafluoroborato de 6-bromo-2-cloropiridina-3-diazonio. En un matraz aparte, se mezclaron cloruro de cobre(I) (22,0 g, 222 mmol) y ácido acético (120 mL) y se enfriaron a 0 ºC. Se burbujeó gas SO_2 (> 1,3 M) a través de la mezcla que se mantuvo a 0 ºC durante 1 hora. En este momento se añadió gota a gota la solución de tetrafluoroborato de 6-bromo-2-cloropiridina-3-diazonio, que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (1X). La mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL), se agitó durante 20 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con agua (2X) y salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 10:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (24 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

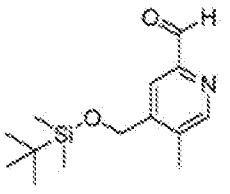
[0589] Paso B: 6-Bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonilo (48 g) y THF (100 mL) a una mezcla de 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (20,0 g, 152 mmol), K_2CO_3 (65,0 g, 470 mmol), THF (100 mL) y H_2O (50 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. Esta mezcla de reacción se agitó durante 12 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 1:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (35 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0590] Paso C: 7'-Bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones *t*-BuOK (5,5 g, 49 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloro-*N*-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-3-sulfonamida. (10 g) y DMSO (40 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 2 horas antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y el pH de la solución se ajustó a pH = 6 con HCl 1 N (20 mL). La suspensión se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo (20 mL) antes de secar a presión reducida para proporcionar el producto (7,0 g), que se combinó con otro lote del compuesto del título (14 g), para proporcionar 21 g del compuesto del título. Después se trituró el producto (21 g) con acetato de etilo (30 mL) y se aisló la suspensión mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 50 mL) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18,5 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}BrN_2O_4S$ 348,0, m/z encontró 349,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0591] Paso D: 7'-(2-morfolinoetoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (5,20 g, 60 % de pureza, 130 mmol) a una solución de 2-morfolinoetanol (14,0 g, 107 mmol) y tolueno (150 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se trató con 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (18 g, 52 mmol), S-tol-BINAP (1,4 g, 2,1 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (930 mg, 1,02 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 16 horas antes de inactivarse con ácido acético (8 mL). La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo (500 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 0:1, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (8,0 g, 38 %). La mezcla se combinó con otro lote del compuesto del título y se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 (50 mL) y la suspensión se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (50 mL) antes de secar a presión reducida para dar el compuesto del título (14,2 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_6S$ 399,5 m/z encontrado 400,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 147: 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído.

[0592]



[0593] Paso A: 4-yodo-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona. Se añadió HCl concentrado (12 M, 400 ml, 4,80 mol) a una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (200 g, 844 mmol), 1,4-dioxano (400 mL) y H_2O (400ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (1200 mL). La suspensión resultante se agitó durante 16 horas y luego se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con agua (100 ml, 3,3) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (116 g). EM (ESI): masa calc. para C_6H_6INO 234,95; m/z encontrado, 235,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 11,66 (s.br., 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

[0594] Paso B: 5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo. Se añadieron 4-yodo-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona (60,0 g, 255 mmol) y K_2CO_3 (70,57 g, 510,6 mmol) a un matraz de fondo redondo de 2 L y la mezcla resultante se trató con MeOH (1000ml). La mezcla se roció con argón durante 5 minutos y después se trató con $Pd(OAc)_2$ (6,88 g, 30,6 mmol) y dcpp·BF_4 (31,26 g, 51,06 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 48 horas en una atmósfera de CO (50 psi), después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se combinó con otro lote de 5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo y luego se filtró y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se vertió en H_2O (1500 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a pH = 5 con HCl concentrado. A continuación, la mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo (1 L x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (34 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_8H_9NO_3$ 167,06; m/z encontrado, 167,8 $[M+H]^+$.

[0595] Paso C: 2-cloro-5-metilisonicotinato de metilo. Se añadió 5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (68 g) a un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía $POCl_3$ (600 g, 3,91 mol). La mezcla resultante se agitó a 110 ºC durante 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se vertió en H_2O (600 mL) y se extrajo con acetato de etilo (600 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (38 g, rendimiento del 48%). EM (ESI): masa calc. para $C_8H_8ClNO_2$ 185,02; m/z encontrado, 186,0 $[M+H]^+$.

[0596] Paso D: (2-cloro-5-metilpiridin-4-il)metanol. Se añadió $NaBH_4$ (11,4 g, 301 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metilisonicotinato de metilo (28,0 g, 151 mmol), NaOMe (407 mg, 7,53 mmol) y MeOH (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con H_2O (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL, 3 x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (21 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para C_7H_8ClNO 157,03; m/z encontrado, 157,8 $[M+H]^+$.

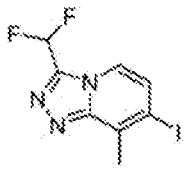
[0597] Paso E: 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-cloro-5-metilpiridina. Se añadió TBSCl (26,1 g, 173 mmol) a una solución de (2-cloro-5-metilpiridin-4-il)metanol (21,0 g, 133 mmol), 1*H*-imidazol (27,2 g, 400 mmol) y diclorometano (500 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (35 g, rendimiento del 97%). EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{22}ClNOSi$ 271,1; m/z encontrado, 272,1 $[M+H]^+$.

[0598] Paso F: 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metil-2-vinilpiridina. Se añadió 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-cloro-5-metilpiridina (35,0 g, 129 mmol) a una mezcla de trifluoro(vinil)borato de potasio (34,4 g, 257 mmol), K_3PO_4 (82,0 g, 386 mmol), 1,4-dioxano (400 mL) y H_2O (100 mL). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos y después se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (4,71 g, 6,44 mmol). La mezcla resultante se roció con N_2 durante otros 5 minutos y luego se agitó y se calentó a 90 ºC durante 13 horas bajo una atmósfera de N_2. Después de este período de tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, tal como de Celite®, y el lecho se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se vertió en agua (500 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó en dos lotes mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (lote 1: 22 g, 65 % de rendimiento; lote 2: 10 g, 27 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{22}ClNOSi$ 263,17; m/z encontrado, 264,3 $[M+H]^+$.

[0599] Paso G: 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído. $K_2OsO_4H_2O$ (559 mg, 1,52 mmol) se añadió a una solución de 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metil-2-vinilpiridina (10,0 g, 38,0 mmol), 1,4-dioxano (200 mL) y H_2O (200 mL). La mezcla resultante se trató con $NaIO_4$ (26,0 g, 122 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, tal como Celite®, y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se combinó con otro lote del mismo compuesto y se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para dar el compuesto del título (5,9 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{23}NO_2Si$ 265,15; m/z encontrado, 266,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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).

Intermedio 148: 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

[0600]

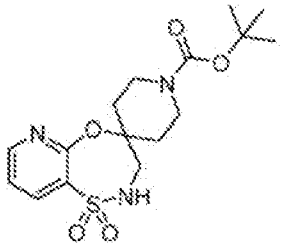


[0601] Paso A: 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina. A 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (23,4 g, 98,7 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (47 ml, 630 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 24 horas antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron solución de NaOH 3 N (60 mL) y agua (60 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20,4 g, rendimiento del 83%). EM (ESI): masa calc. para $C_6H_8IN_3$ 249,0; m/z encontrado, 250,0 $[M+H]^+$.

[0602] Paso B: 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (18,9 ml, 162 mmol) a 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina (26,9 g, 108 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 20 horas antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante se separó y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se trituró con hexanos y acetato de etilo y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (29,6 g, rendimiento del 88,7%). EM (ESI): masa calc. para $C_8H_6F_2IN_3$ 308,96; m/z encontrado, 310,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 150:2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de terc-butilo 1',1'-dióxido.

[0603]

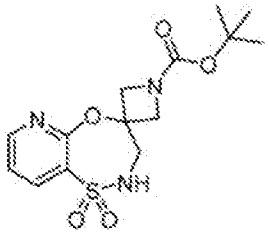


[0604] Paso A: 4-((2-cloropiridina-3-sulfonamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (6,0 g, 28 mmol) a una mezcla de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,52 g, 28,3 mmol), K_2CO_3 (9,78 g, 70,8 mmol), THF (100 mL) y H_2O (20 mL) que se habían enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 4 horas, después se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 50 mL) y el sólido se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 5 ml, 3 x 2) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,8 g, rendimiento del 52%). EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{24}ClN_3O_5S$ 405,11; m/z encontrado, 305,9 $[M-Boc+H]^+$. RMN ^1H (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 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,29 (m, 3H).

[0605] Paso B: 2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de *terc*-butilo 1',1'-dióxido. Se añadió *t*-BuOK (4,7 g, 42 mmol) a una solución de 4-((2-cloropiridin-3-sulfonamido)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,8 g, 17 mmol) y DMSO. (70 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida a 110 ºC. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 4). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 2:3, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (4,8 g, rendimiento del 74%). EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_5S$ 369,14; m/z encontrado, 370,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 151:2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de terc-butilo 1',1'-dióxido.

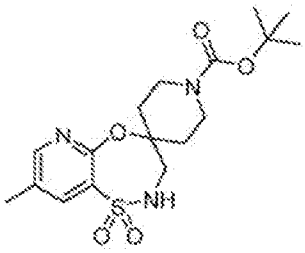
[0606]



[0607] El compuesto del título (6,3 g, rendimiento del 55 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 150 donde se usó 3-(aminometil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(aminometilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{20}ClN_3O_5S$ 341,10; m/z encontrado, 286,1 [M-*t*-Bu+H]$^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 152: 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de terc-butilo 1',1'-dióxido.

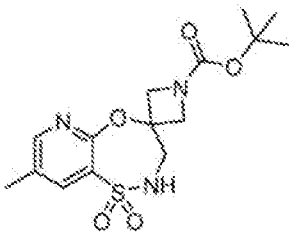
[0608]



El compuesto del título (8,3 g, rendimiento del 67 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 150 donde se usó cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ 383,15; m/z encontrado, 384,2 [M+H]$^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 153: 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de terc-butilo 1',1'-dióxido.

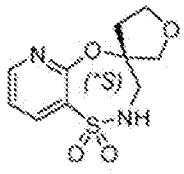
[0609]



El compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 62 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 150 donde se usó cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo y cloruro de terc-butilo. Se usó 3-(aminometil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato en lugar de 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}N_3O_5S$ 355,12; m/z encontrado, 300,1 [M-*t*-Bu+H]$^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 154: (**S*)-2',3',4,5-Tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0610]



[0611] Paso A: 3-hidroxitetrahidrofuran-3-carbonitrilo. Se añadió BF_3Et_2O (105 g, 738 mmol) a una solución agitada de dihidrofuran-3(2*H*)-ona (60,5 g, 703 mmol) y TMSCN (73,2 g, 738 mmol) en THF (1,2 L) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 ºC. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH fue 7. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Esto dio como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (45 g, 57%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09-3,91 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

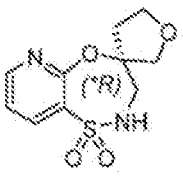
[0612] Paso B: 3-(Aminometil)tetrahidrofuran-3-ol. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxitetrahidrofuran-3-carbonitrilo (20,5 g, 181 mmol) en THF (80 mL) a una solución en agitación de LAH (7,57 g, 199 mmol) en THF (200 mL) a 0 ºC. Después de 3 horas, se añadieron gota a gota, secuencialmente, agua (7,6 mL), solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (7,6 mL) y después agua (7,6 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (15 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0613] Paso C: 2-cloro-*N*-((3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-3-sulfonamida. Se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (25,9 g, 122 mmol) a una solución en agitación de 3-(aminometil)tetrahidrofuran-3-ol (15 g, 128 mmol) y carbonato potásico (42,1 g, 305 mmol) en una mezcla de THF (300 mL) y agua (75 mL) a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió agua (150 mL), la mezcla se concentró a presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. Esto dio como resultado numerosas fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (16,7 g, 46%). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{13}ClN_2O_4S$, 292,0; m/z encontrado, 293,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

[0614] Paso D: (**S*)-2',3',4,5-Tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Una mezcla de 2-cloro-*N*-((3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil)piridin-3-sulfonamida (3 g, 10 mmol) y terc-butóxido de potasio (3,45 g, 30,7 mmol) en DMF (60 mL) se calentó a 80 ºC. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió una solución de HCl 4 M en metanol hasta que el pH fue 7. La mezcla se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 2',3',4,5. Enantiómeros de -tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (4 g). Esto se combinó con un lote adicional de 2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1 Enantiómeros de ',1'-dióxido (2,9 g). Los isómeros se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel OJ 10 µm 250 x 50 mm, fase móvil: 60 % de CO_2 y 40 % de metanol con 0,1 % de NH_3) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (2,8 g) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; m/z encontrado, 256,9 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 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).

Intermedio 155: (**R*)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0615]

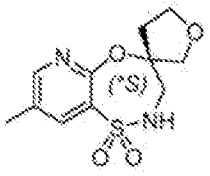


[0616] El segundo isómero eluido (2,8 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 154 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4S$, 256,1; m/z encontrado, 256,8 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,49 (dd, *J* =

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).

Intermedio 156: (**S)*-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

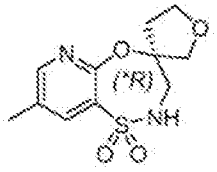
[0617]



[0618] El compuesto del título (2,6 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 154 usando cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo en el Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z encontrado, 270,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Intermedio 157: (**R)*-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

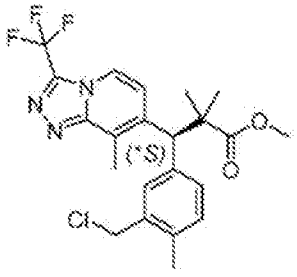
[0619]



[0620] El segundo isómero eluido (2,8 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 156 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_4S$, 270,1; m/z encontrado, 270,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Intermedio 160: (*S)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

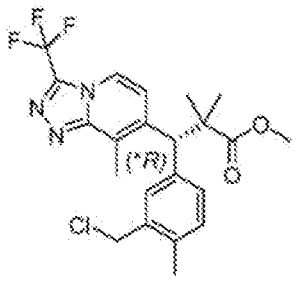
[0621]



[0622] Se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml, 21 mmol) a una solución agitada de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 141, 400 mg, 0,919 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de 16 horas, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (420 mg). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Intermedio 161: (**R)*-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

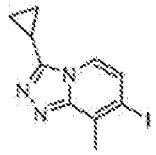
[0623]



[0624] El compuesto del título (420 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 160 usando (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 145) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 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).

Intermedio 162: 3-ciclopropil-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.

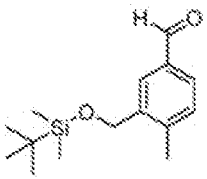
[0625]



[0626] Se añadió ciclopropanocarbaldehído (6,9 ml, 92 mmol) a una suspensión de 2-hidrazinil-4-yodo-3-metilpiridina (Intermedio 52, 20 g, 80 mmol) en DCM (80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones diacetato de fenil-13-yodanodiilo (31 g, 96 mmol) durante 2 minutos, luego la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se convirtió en una solución mientras se agitaba durante la noche. La reacción se diluyó con agua y DCM. La mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Se usó una mezcla de DCM y hexanos para precipitar el compuesto del título (18,4 g, rendimiento del 77%). EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{10}IN_3$, 299,0; m/z encontrado, 300,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 163: 3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído.

[0627]

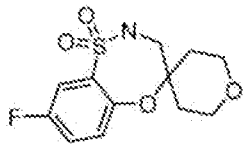


[0628] Paso A: *terc*-butildimetil((2-metil-5-vinilbencil)oxi)silano. Una mezcla de ((5-bromo-2-metilbencil)oxi)(tercbutil)dimetilsilano (Intermedio 19, 75 g, 238 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (65 g, 485 mmol) y fosfato de potasio (150 g, 707 mmol) en agua (100 mL) y se burbujeó 1,4-dioxano (500 mL) con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (9 g, 12 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se roció con argón durante 5 minutos. A continuación, se calentó la reacción a 110 ºC durante la noche. Después de este período de tiempo, se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se filtró la suspensión. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc al 5-10 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (50 g, rendimiento del 80 %). RMN ^{1}H (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)

[0629] Paso B: 3-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilbenzaldehído. Se añadió dihidrato de dioxidodioxoosmio potásico (9 g, 24 mmol) a una solución de *terc*-butildimetil((2-metil-5-vinilbencil)oxi)silano (Intermedio 163, Paso A, 110 g, 419 mmol) en agua (500 mL) y 1,4-dioxano (500 mL). Se añadió peryodato de sodio (270 g, 1262 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc al 5-10 %/hexanos) y después se purificó mediante HPLC básica preparativa (SANPONT C18, agua de acetonitrilo, NH_4HCO_3 10 mM) para proporcionar el compuesto del título (82,7 g, rendimiento del 74 %). RMN ^{1}H (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).

Intermedio 165: 8-fluoro-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-pirano] 1,1-dióxido

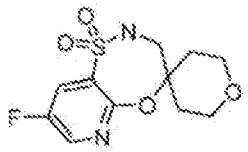
[0630]



[0631] 8-fluoro-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-pirano] 1,1-dióxido (1,4 g, 50% de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 36 donde se usó cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{14}FNO_4S$, 287,06; m/z encontrado, 288,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

Intermedio 166: 8′-fluoro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido

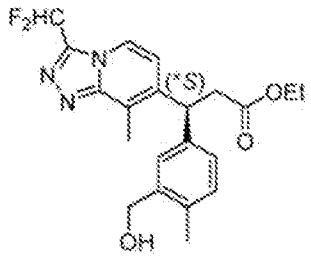
[0632]



[0633] 8′-fluoro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (350 mg, rendimiento del 24,4%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 36 donde se usó cloruro de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}FN_2O_4S$, 288,06; m/z encontrado, 289,1 $[M+H]^+$.1H RMN (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).

Intermedio 167: (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo.

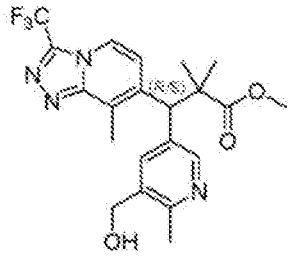
[0634]



La mezcla de isómeros de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 70 % CO_2, 30 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (2,42 g) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 403,4; m/z encontrado, 404,2 $[M+H]^+$. El segundo isómero eluido se denominó (**R*), sin embargo, este Intermedio no se utilizó más.

Intermedio 169: 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0635]



[0636] Paso A: (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilpiridina (intermedio 46, 4,0 g, 12,6 mmol) en THF (47 mL) a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 ºC durante 2 minutos para preparar la mezcla de reacción de litiato. Se añadió una solución de 3-(trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (Intermedio 28, 2,6 g, 10,3 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción de litiato gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 5 minutos. A continuación, la reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 63 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z encontrado, 467,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

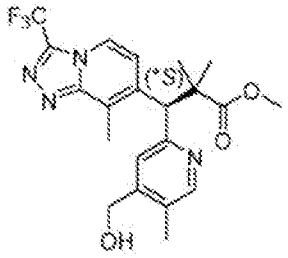
[0637] Paso B: 7-((5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (3,03 ml, 41,8 mmol) a una solución de (4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (15 g, 32 mmol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (14 ml, 64 mmol) en DCM (160 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (11,6 g, rendimiento del 74%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$.

[0638] Paso C: 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (23,7 ml, 117 mmol) a una solución de 7-((5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (11,6 g, 23,9 mmol) en DCM (119 mL). Se añadió bromuro de indio (III) (2,6 g, 7,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 40 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; m/z encontrado, 551,3 $[M+H]^+$.

[0639] Paso D: 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 27 ml, 27 mmol) a una solución de 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (5,0 g, 9,1 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna flash (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) y se purificaron adicionalmente mediante HPLC ácida preparativa (0,05 % de TFA en agua), TFA al 0,05 % en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 96 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrado, 437,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 170: (**S*)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0640]



[0641] Paso A: (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,0 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) a una solución en agitación de 2-bromo-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridina (Intermedio 47, 2,0 g, 6,3 mmol) en THF (14 mL) a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 ºC durante 2 minutos. Se añadió una solución de 3-(trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (Intermedio 28, 1,2 g, 5,1 mmol) en THF (10 mL). a la mezcla de reacción de litiato gota a gota. La reacción se agitó a -78 ºC durante 5 minutos. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 42%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z encontrado, 467,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0642] Paso B: 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,2 mmol) a una solución de (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (1,5 g, 3,2 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (1,4 ml, 6,4 mmol) en DCM (16 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 64%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0643] Paso C: 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (6,1 ml, 30 mmol) a una solución de 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (3,0 g, 6,2 mmol) en DCM (31 mL). Se añadió bromuro de indio (III) (0,67 g, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 15 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z encontrado, 551,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

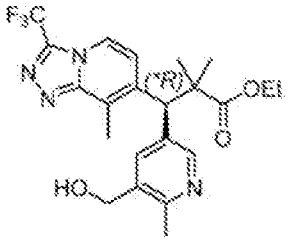
[0644] Paso D: 3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol) a una solución de 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (0,5 g, 0,9 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 71 % de rendimiento). Esta mezcla racémica se usó en la preparación del Ejemplo 587 y se designa como 170-racémica intermedia. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrado, 437,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0645] Paso E: La mezcla de (*R/S*)-metil 3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (1,5 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: ADH 2*25 cm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH) para producir dos enantiómeros. El segundo isómero eluido, denominado (**R*), no fue aislado. El primer isómero eluido (573 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrado,

437,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 172: (**R*)-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

[0646]



[0647] Paso A: (*E*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. 7-Bromo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 24, 7,0 g, 25 mmol), (E)-etil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato (7,35 g, 32,5 mmol) y Na_2CO_3 (7,95 g, 75,0 mmol) se añadieron a un recipiente de tres bocas de 250 ml, matraz de fondo redondo y luego se añadieron 1,4-dioxano (75 mL) y agua (15 mL). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,83 g, 2,50 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante otros 5 minutos y luego se agitó a 90 ºC. Después de 16 horas, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo numerosas veces con acetato de etilo, lo que dio como resultado muchas fracciones orgánicas. Las fracciones se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 20:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (7,0 g, 76%) en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{12}F_3N_3O_2$, 299,1; m/z encontrado, 299,9 $[M+H]^+$.

[0648] Paso B: (*E*)-3-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. (*E*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (6,8 g, 23 mmol), 5-Se utilizaron bromo-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilpiridina (Intermedio 46, 9,34 g, 29,5 mmol), DIPEA (8,81 g, 68,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 mL). Se añadió a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos y luego se añadió $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (1,16 g, 2,27 mmol). La mezcla se agitó a 125 ºC. Después de 16 h, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (80 mL). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (6,0 g, 49%) en forma de un sólido marrón. EM (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{33}F_3N_4O_3Si$, 534,2; m/z encontrado, 535,1 $[M+H]^+$.

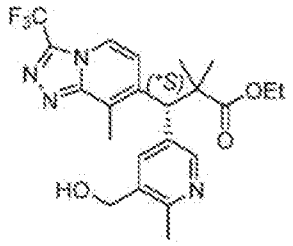
[0649] Paso C: 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió níquel Raney (5,0 g, en agua) a una solución de (*E*)-3-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (6,0 g, 11 mmol) en EtOH (60 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (60 mL). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto del título (5,2 g) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{26}H_{35}F_3N_4O_3Si$, 536,2; m/z encontrado, 537,1 $[M+H]^+$.

[0650] Paso D: (**S*)-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. TFA (6 mL) y 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (5,2 g) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso (60 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado numerosas fracciones orgánicas. Estas fracciones se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (4,6 g) en forma de un aceite. Este material se combinó con un segundo lote (2 g) elaborado de manera similar a la anterior. Este material se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna de Phenomenex Gemini 250 mm x 50 mm (10 µm, eluyente: 10 % a 45 % (v/v) de CH_3CN en agua con 0,05 % v/v de amoníaco añadido). Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (10 mL), se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título (4,3 g, 51%) en forma de un aceite pegajoso. Esta mezcla racémica se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (columna EA, 250 mm x 50 mm, 10 µm, EtOH-CO_2 que contenía 0,1% de NH_3 acuoso al 25%) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (1,62 g) se denominó **R:* EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

Intermedio 173: (**S)*-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo.

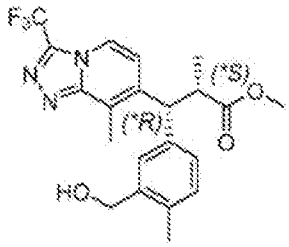
[0651]



[0652] El segundo isómero eluido (1,72 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 172 se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,2; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 175: (*2*S,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0653]



[0654] Paso A: (**R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió TBDPSCl (3,33 ml, 12,8 mmol) a una solución que consistía en (**R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 27, 3,6 g, 8,5 mmol), 1*H*-imidazol (1,75 g, 25,7 mmol) y diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos lo que dio como resultado una suspensión. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo, 50:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (5,2 g, 92%) como un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$.

[0655] Paso B: Ácido (**R)*-3-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (378 mg, 9,01 mmol) a una solución que consistía en etil (**R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (3,3 g, 5,0 mmol), EtOH (12 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH se ajustó a 5 mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1 M y luego se diluyó con H_2O (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado numerosas capas orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (3,0 g, 88%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{36}F_3N_3O_3Si$, 631,3; m/z encontrado, 632,3 $[M+H]^+$.

[0656] Paso C: (*R)*-4-bencil-3-((**R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoil)oxazolidin-2-ona. Se añadió CDI (385 mg, 2,37 mmol) a una solución que consistía en ácido (**R)*-3-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (1,0 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se dejó evaporar el tetrahidrofurano con una corriente de nitrógeno y el residuo se diluyó con acetonitrilo (10 mL). A la mezcla se le añadieron (*R)*-4-benciloxazolidin-2-ona (309 mg, 1,74 mmol) y DBU (47 ml, 0,31 mmol). Después de 16 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna

(éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 3:1) para dar el compuesto del título (860 mg, 68%) como una mezcla blanca. sólido. EM (ESI): masa calc. para $C_{45}H_{45}F_3N_4O_4Si$, 790,3; m/z encontrado, 791,3 $[M+H]^+$.

[0657] Paso D: (*4R)*-4-bencil-3-((*3*R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoil)oxazolidin-2-ona. Se añadió KHMDS (759 ml, 1 M en THF, 0,759 mmol) a una solución que consistía en (*R)*-4-bencil-3-((**R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (500 mg, 0,632 mmol) y tetrahidrofurano (5 mL) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1,5 horas antes de añadir yodometano (449 mg, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 4 horas antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (0,5 mL) a -78 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado numerosas capas orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo, 1:0 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (420 mg, 83%) como un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{46}H_{47}F_3N_4O_4Si$, 804,3; m/z encontrado, 805,3 $[M+H]^+$.

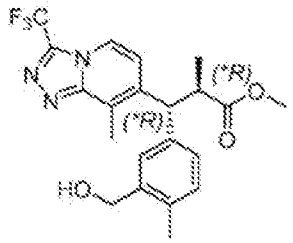
[0658] Paso E: Ácido (*3*R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadieron peróxido de hidrógeno (275 mg, 2,43 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (969 ml, 1 M en agua, 0,969 mmol) a una solución a 0 ºC de (*4R)*-4-bencil-3-((*3*R)*-3-(3-(((tercbutildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (390 mg, 0,484 mmol) en THF (8 mL) y H_2O (1,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (0,6 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y luego se diluyó con agua (20 mL). El pH se ajustó a 5 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado numerosas capas orgánicas que se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (330 mg) como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 645,3; m/z encontrado, 646,3 $[M+H]^+$.

[0659] Paso F: (*3*R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió gota a gota (diazometil)trimetilsilano (0,50 ml, 2 M en hexano, 1,0 mmol) a una solución de ácido (*3*R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (320 mg, 0,496 mmol) en diclorometano (8 mL) y metanol (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y luego se añadió TFA (0,1 mL). La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y luego se añadió diclorometano (80 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo-acetato de etilo, 10:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{40}F_3N_3O_3Si$, 659,3; m/z encontrado, 660,2 $[M+H]^+$.

[0660] Paso G: (*2*S,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió TBAF (0,29 ml, 1 M en THF, 0,29 mmol) a una solución de metil (*3*R)*-3-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (160 mg, 0,242 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se añadió acetato de etilo (90 mL). La mezcla resultante se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo-acetato de etilo, 10:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros (102 mg) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. El compuesto del título se purificó adicionalmente con SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA, 250 mm x 30 mm, fase móvil isocrática de 5 µm: 25 % de CO_2, 75 % de MeOH con 0,1 % de NH_3 acuoso) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (50,1 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 176: (*2*R,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

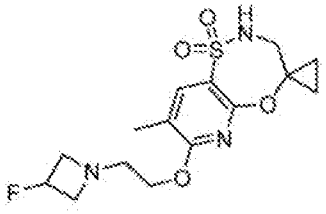
[0661]



[0662] El segundo isómero eluido (81,1 mg) de la separación quiral SFC descrita en el Intermedio 175 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 177: 7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

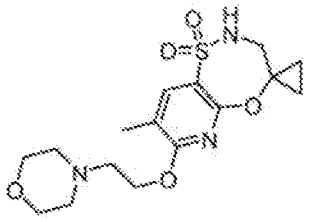
[0663]



[0664] El compuesto del título (54 mg, 15%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67) y 2-(3-fluoroazetidin-1il)etan-1-ol se usó en lugar de 2-(piperidin-1-il)etano-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{20}FN_3O_4S$ 357,1,m/z encontrado 358,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 178: 8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

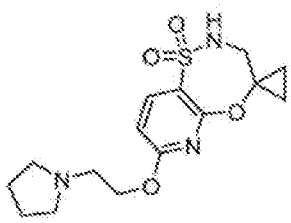
[0665]



El compuesto del título (510 mg, 95%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-Se usó dióxido de carbono (Intermedio 67) y 2-morfolinoetan-1-ol en lugar de 2-(piperidin-1-il)etan-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_5S$ 369,1, m/z encontró 370,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 179: 7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

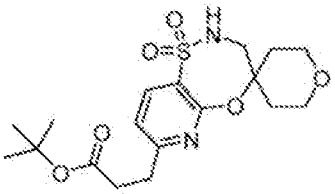
[0666]



El compuesto del título (234 mg, 36%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 25 donde se usó 2-(piperidin-1-il)etan-1-ol en lugar de 2-(piperidin-1-il)etan-1-ol. EM 1-ol (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339,1, m/z encontró 340,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 180: 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1],4,5[oxatiazepina]-7'-il)propanoato de terc-butilo.

[0667]

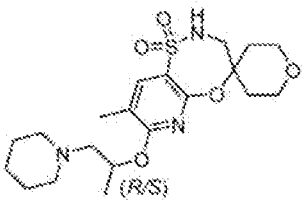


[0668] Paso A: (*E*)-*terc*-butilo 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)acrilato. Acrilato de *terc*-butilo (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (85,5 mg, 0,287 mmol) y Et_3N (580 mg, 5,73 mmol). mmol) a una solución de 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (1,00 g, 2,86 mmol, Intermedio 124) y DMF (18 mL). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se agitó mientras se calentaba a 120 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (7 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, gradiente de 10:1 a 1:5) para proporcionar el compuesto del título (805 mg, 71%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1 m/z encontrado 396,9 $[M+H]^+$.

[0669] Paso B: 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato de *terc*-butilo. (*E*)-*terc*-butilo 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-7'-il)acrilato (805 mg, 2,03 mmol), MeOH (10 mL), y Pd/C seco (200 mg, 10 % en peso, 0,189 mmol) se añadieron a botella de hidrogenación de 75 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en H_2 (50 psi). La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se combinó con otro lote de 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato de *terc*-butilo y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1 a 1:5, gradiente) para dar el compuesto del título (781 mg). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,2 m/z encontrado 399,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 181: 8'-metil-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

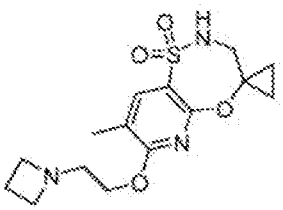
[0670]



[0671] El compuesto del título (230 mg, 79%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 72 donde se usó 1-(piperidin-1-il)propan-2-ol en lugar de 2-(pirrolidin-1-il)etanol en etapa C. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{31}N_3O_5S$ 425,2 m/z encontrado 426,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 182: 7'-(2-azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

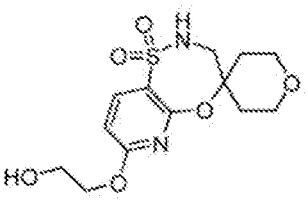
[0672]



[0673] El compuesto del título (214 mg, 32%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 127 donde 7'-cloro-8'metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 131) se utilizó en lugar de 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,*b*]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67) y 2-(azetidin-1il)etan-1-ol se usó en lugar de 2-(piperidin-1-il).)etano-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339,1, m/z encontró 340,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 183: 7'-(2-hidroxietoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0674]

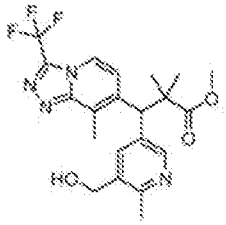


[0675] Paso A: 7'-(2-(Benciloxi)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (860 mg, 60 % de pureza, 21,5 mmol) a una solución de 2-(benciloxi)etanol (2,6 g, 17 mmol) en tolueno (30 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se trató con 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2.3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (3,0 g, 8,6 mmol, Intermedio 124), *o*-tol-BiNAP (230 mg, 0,339 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (160 mg, 0,175 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y apagar el exceso de NaH con ácido acético (1,3 mL) a pH 6. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, gradiente de 10:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 58%). que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{24}N_2O_6S$ 420,1 m/z encontrado 443,1 $[M+Na]^+$.

[0676] Paso B: 7'-(2-hidroxietoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió Pd/C seco (300 mg, 10%) a una solución de 7'-(2-(benciloxi)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (2,5 g) y THF (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo 50 psi de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con THF (50 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto aún impuro (2,0 g), que se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 (30 mL) y la suspensión resultante se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (20 mL) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,7 g, 85%). EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{18}N_2O_6S$ 330,1 m/z encontrado 331,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 185: 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo.

[0677]



[0678] Paso A: (5-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *N*-butillitio (1,6 M, 7,8 ml, 12,5 mmol) a una solución en agitación de 5-bromo-3-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilpiridina (Intermedio 46, 4,0 g, 13 mmol) en THF (47 mL) en un baño de hielo seco/acetona en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (intermedio 28, 2,35 g, 10,3 mmol) en THF (47 mL) y se añadió a la reacción del litiato gota a gota. La reacción se agitó durante 5 minutos, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento del 63%). Este procedimiento se repitió cinco veces, para producir un total de 15 g del compuesto del título. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2; m/z encontrado, 467,2 $[M+H]^+$.

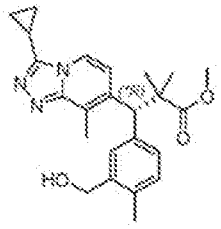
[0679] Paso B: 7-((5-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 41 mmol) a una solución de (5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (15 g, 32 mmol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (14 ml, 62 mmol) en DCM (160 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11,6 g, 74 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z encontrado, 485,2 $[M+H]^+$.

[0680] Paso C: 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (24 ml, 118 mmol) a una solución de 7-((5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (11,6 g, 24 mmol) en DCM (118 mL). Se añadió bromuro de indio (III) (2,6 g, 7,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5 g, 38 % de rendimiento) sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,2; m/z encontrado, 551,3 $[M+H]^+$.

[0681] Paso D: 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 27 ml, 27 mmol) a una solución de 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (5 g, 9 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 96 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrado, 437,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 186: (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

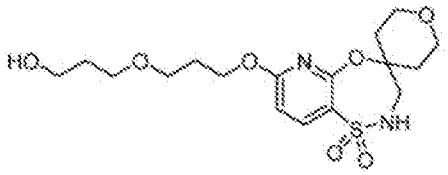
[0682]



[0683] El segundo isómero eluido (1,9 g) de la separación quiral descrita en el Intermedio 184 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z encontrado, 408,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 187: 7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0684]



[0685] Paso A: 4-metilbencenosulfonato de 3-(benciloxi)propilo. Se combinaron 3-(benciloxi)propan-1-ol (10,0 g, 60,2 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (17,2 g, 90,2 mmol), trietilamina (25,0 ml, 179 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 3 horas, después se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2). Estas fracciones de disolvente orgánico se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para dar el título. compuesto (18 g, 93%) como un aceite marrón, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[0686] Paso B: 3-(3-(Benciloxi)propoxi)propan-1-ol. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (6,0 g, 60 % de pureza, 0,15 mmol) a una solución a 0 ºC (hielo/agua) que consistía en propano-1,3-diol (17,0 g, 223 mmol) y DMF (40ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego se trató con una solución que consistía en 4-metilbencenosulfonato de 3-(benciloxi)propilo (18,0 g, 56 mmol) y DMF (40 mL) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 80 ºC durante 12 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Estas fracciones de disolvente orgánico se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (9 g, 71%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (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).

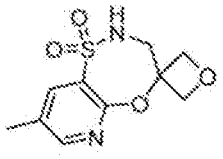
[0687] Paso C: 7'-(3-(3-(benciloxi)propoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (460 mg, 60 % de pureza, 11,5 mmol) a una solución a 0 ºC (hielo/agua) que consistía en 3-(3-(benciloxi)propoxi)propan-1-ol (2,0 g, 8,9 mmol) y tolueno (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y después se trató con 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,*b*]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 124, 1,5 g, 4,3 mmol), *o*-tol-BINAP (130 mg, 0,192 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 16 horas y luego se inactivó con ácido acético (0,7 mL) (se ajustó el pH de la mezcla a 6). La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se combinó con otro lote del mismo compuesto y luego se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 1:3) para dar el título. compuesto (1,0 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{32}N_2O_7S$, 492,19; m/z encontrado, 493,1 $[M+H]^+$.

[0688] Paso D: 7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. 7'-(3-(3-(benciloxi)propoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (1,0 g, 2 mmol), Pd/C seco (200 mg, 10%) y MeOH (20 mL) se añadieron a una botella de hidrogenación de 100 mL. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 (50 psi) a temperatura ambiente durante 12 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (850 mg, 104 %, como un sólido amarillo,

que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{26}N_2O_7S$, 402,15; m/z encontrado, 403,0 $[M+H]^+$

Intermedio 190: 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido

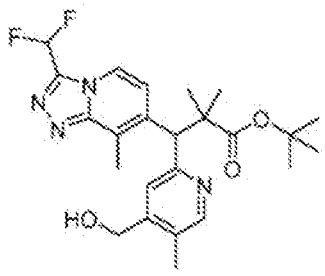
[0689]



[0690] El compuesto del título (23,5 g, 60%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 59 donde se usó cloruro de 2-cloro-5-metilpiridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2-cloropiridin-3-sulfonilo en el paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4S$ 256,1 m/z encontrado 256,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Intermedio 191: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo.

[0691]



[0692] Paso A: (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota una solución 1,3 M de *i*-PrMgCl·LiCl en THF (30 ml, 39 mmol) a una solución en agitación de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 129, Paso F, 10 g, 32 mmol) en THF (120 mL) a -10 ºC. Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 147, 9,5 g, 36 mmol) en THF (30 mL) y luego se dejó que la mezcla calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7,5 g, 45%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$, 448,2; m/z encontrado, 449,5 $[M+H]^+$.

[0693] Paso B: 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (1,1 ml, 15 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía una solución enfriada con agua helada de (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (6,0 g, 12 mmol) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (6,8 ml, 29 mmol) en diclorometano (80 mL). Después de 40 minutos, la mezcla se llevó a pH 8 añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5 g, 86%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$, 466,2; m/z encontrado, 467,4 $[M+H]^+$.

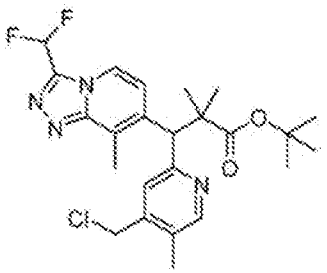
[0694] Paso C: *terc*-butilo 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato. Una mezcla que contiene $InBr_3$ (1,9 g, 5,4 mmol), 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metilo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (5 g, 11 mmol) y ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi) Se agitó trimetilsilano (Intermedio 121, 23,0 g, 106 mmol) en diclorometano (80 mL) a temperatura ambiente. Después de 50 horas, se agregaron ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (Intermedio 121, 15 g, 69 mmol) e $InBr_3$ (1 g, 2,8 mmol). agregado. Después de 30 horas, la mezcla se

vertió en agua y luego se extrajo con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (900 mg, 12%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$, se encontró 574,3 m/z, 575,2 $[M+H]^+$.

[0695] Paso D: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota una solución 1 M de TBAF en THF (2,7 ml, 2,7 mmol) a una solución en agitación de 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (900 mg, 1,3 mmol) en THF (15 mL). Después de 4 horas, la mezcla se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (450 mg, 71%). EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, se encontraron 460,2 m/z, 461,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 192: 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo.

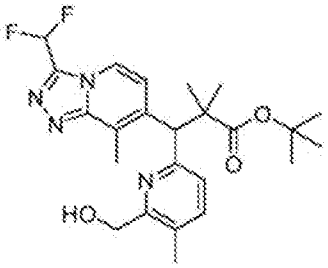
[0696]



[0697] Se añadió $SOCl_2$ (0,4 ml, 6 mmol) a una solución agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 191, 450 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (8 mL). Después de 1 hora, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$, se encontró 478,2 m/z, 479,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 193 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo.

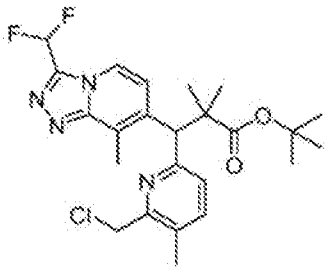
[0698]



[0699] El compuesto del título (350 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 191 donde se usó 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 57) se utilizó en lugar de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$, se encontraron 460,2 m/z, 461,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 194 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo.

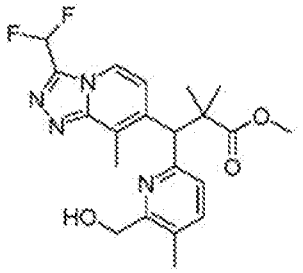
[0700]



[0701] El compuesto del título (320 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 192 donde 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 193) se utilizó en lugar de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_3$, se encontró 478,2 m/z, 479,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 195 Metil 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridina-2-il)-2,2-dimetilpropanoato.

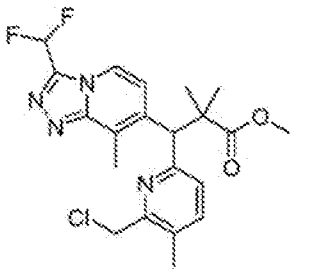
[0702]



[0703] El compuesto del título (330 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 191 donde se usó 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 57) se utilizó en lugar de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído en el Paso A y donde se usó ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano en lugar de ((1-(terc-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano en el Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$, se encontraron 418,2 m/z, 419,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 196: 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

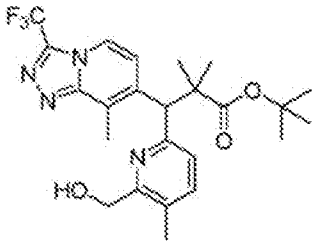
[0704]



[0705] El compuesto del título (350 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 192 donde 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 195) se utilizó en lugar de 3-(3-(difluorometil)-8-metilo.-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$, se encontraron 436,2 m/z, 437,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 197: 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo.

[0706]



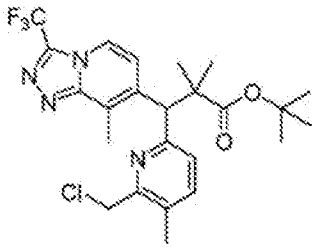
[0707] Paso A: (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 191: Paso A donde 7-yodo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 53) se usó en lugar de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2Si$, 466,2 m/z encontrado, 467,2 $[M+H]^+$.

[0708] Paso B: 3-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 17: Paso B donde (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol se utilizó en lugar de (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol y ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (Intermedio 121) se utilizó en lugar de ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano y se usó dicloroetano en lugar de acetonitrilo como disolvente. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{43}F_3N_4O_3Si$, se encontró 592,3 m/z, 593,1 $[M+H]^+$.

[0709] Paso C: 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 191: Paso D donde 3-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo se utilizó en lugar de 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}F_3N_4O_3$, se encontraron 478,2 m/z, 479,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 198: 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo.

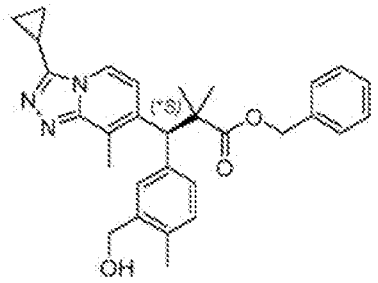
[0710]



[0711] El compuesto del título (700 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 192 donde *terc*-butil 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-Se usó 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 197) se utilizó en lugar de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{28}ClF_3N_4O_2$, se encontró 496,2 m/z, 497,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 199: (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetilo)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo.

[0712]



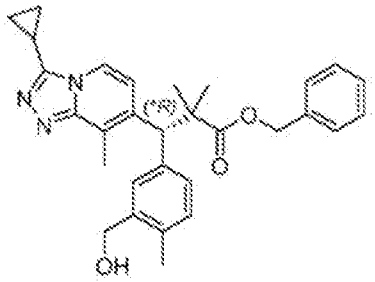
[0713] Paso A: Ácido 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (1,6 g, 38 mmol) a una solución de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 55, Paso E, 4,0 g, 7,7mmol) y 1,4-dioxano: H_2O (1:1, 60ml). La mezcla resultante se agitó a 75 ºC durante 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH = 6 usando HCl 1 N. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 5). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 67%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{27}N_3O_3$ 393,48; m/z encontrado, 394,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0714] Paso B: 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo. Se añadió bromuro de bencilo (0,16 ml, 1,3 mmol) a una mezcla de ácido 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (500 mg, 1,27 mmol), K_2CO_3 (439 mg, 3,18 mmol) y MeCN (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (4 mL x 3). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 53%) como un aceite amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z encontrado, 484,7 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0715] Paso C: (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo. 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (2,2 g, 4,5 mmol) se purificó mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK EA, fase móvil: 60 % de CO_2, 40 % de EtOH que contenía 0,1 % de NH_3 acuoso al 25 % para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluyente (980 mg, 45%) se designó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z encontrado, 484,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 200: (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo.

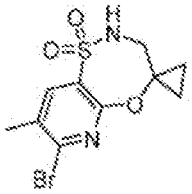
[0716]



[0717] El segundo isómero eluido (1,0 g, 44%) de la separación quiral descrita en el Intermedio 199 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}N_3O_3$ 483,60; m/z encontrado, 484,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 201: 7'-Bromo-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

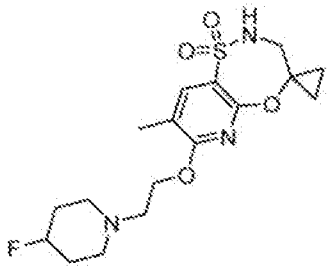
[0718]



[0719] El compuesto del título (8,2 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 72, Pasos A y B usando 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol en lugar de 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol. en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$ 318,0 m/z encontrado 319,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 202: 7'-(2-(4-fluoropiperIdin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido.

[0720]

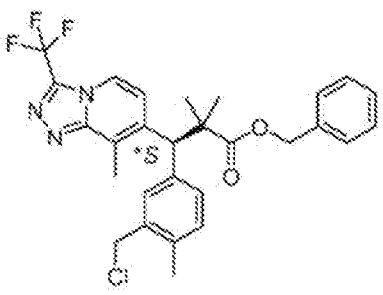


[0721] Paso A: 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etanol. Se añadió 2-bromoetanol (5,10 ml, 72,0 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-fluoropiperidina (5,0 g, 35,8 mmol), K_2CO_3 (34,7 g, 251 mmol) y CH_3CN (70 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 16 horas antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadió H_2O (20 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_7H_{14}FNO$ 147,1 m/z encontrado 148,0 $[M+H]^+$.

[0722] Paso B: 7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. Se añadieron 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etanol (922 mg, 6,25 mol) y Cs_2CO_3 (2,45 g, 7,52 mmol) a una solución de 7'-bromo-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 201, 800 mg, 2,51 mmol) y DMA (10 mL). La mezcla se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se trató con precatalizador JosiPhos G3 (116 mg, 0,126 mmol). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos más y luego se agitó mientras se calentaba a 100 ºC durante 18 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 67%). EM (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{24}FN_3O_4S$ 385,2 m/z; 386,2 encontrado $[M+H]^+$.

Intermedio 203: (*,S)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo.

[0723]



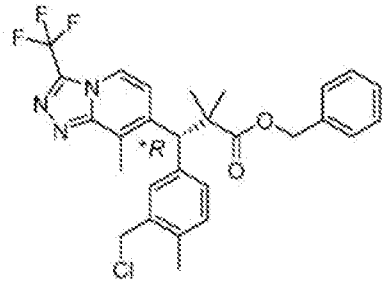
[0724] Paso A: 3-(3-(Hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (35,1 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 330, Paso F usando 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Ejemplo 17, Paso B) se utilizó en lugar de 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-c]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 421,2; m/z encontrado, 422,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0725] Paso B: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. Se añadió bromuro de bencilo (9,9 ml, 83 mmol) a una mezcla agitada que contenía ácido 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (35,1 g, 75,7 mmol), K_2CO_3 (26,3 g, 190 mmol) en CH_3CN (400 mL) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo. El filtrado se combinó con un lote adicional y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (37,2 g) en forma de un aceite amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$ 511,2; m/z encontrado, 512,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0726] Paso C: (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo y (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. La mezcla de enantiómeros de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm x 50 mm, 10 µm; eluyente: 35% a 35% (v/v) CO_2 supercrítico en etanol y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (12,4 g) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$ 511,2; m/z encontrado, 512,3 $[M+H]^+$; RMN ^1H (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) y el segundo isómero eluido (12,5 g) se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_3$ 511,2; m/z encontrado, 512,3 $[M+H]^+$; RMN ^1H (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).

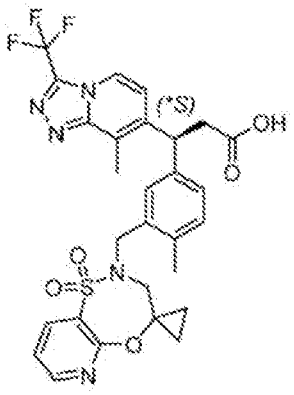
[0727] Paso D: (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. El compuesto del título (1,0 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 17, Paso C usando (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en lugar de 3-(3-((((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$ 529,2; m/z encontrado, 530,2 $[M+H]^+$.

[0728] Intermedio 204: (**R*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo.



[0729] El compuesto del título (1,0 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 17, Paso C usando (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 203, Paso C: segundo isómero eluyente) se utilizó en lugar de 3-(3)-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$ 529,2; m/z encontrado, 530,2 $[M+H]^+$.

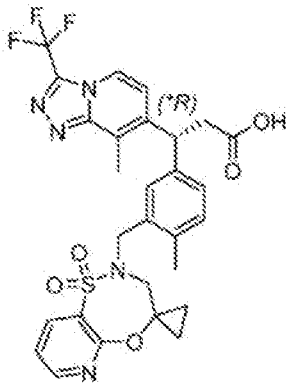
[0730] Ejemplo 7: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0731] Paso A: 3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,1 ml, 0,5 mmol) a una mezcla de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 25, 130 mg, 0,31 mmol), 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 5, 97,7 mg, 0,432 mmol) y trifenilfosfina (120 mg, 0,46 mmol) en THF (3,5 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió acetato de etilo y luego la mezcla se absorbió en tierra de diatomeas tal como Celite® para su purificación mediante cromatografía en columna flash (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 106%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,2 $[M+H]^+$.

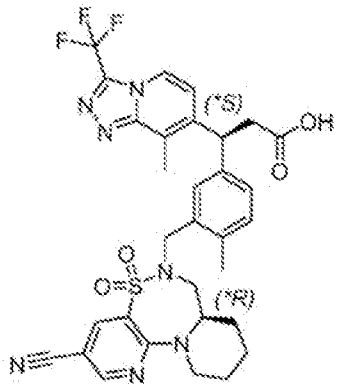
[0732] Paso B: Ácido (**S)*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla de 3-(3-(((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,*b*]oxatiazepín]-2'(*3'H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (205 mg, 0,326 mmol) en solución acuosa de NaOH 1 M (3 ml, 3 mmol) y THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió agua y luego se añadió una solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak EA-H 5 mm 300 gramos, fase móvil isocrática: 70 % CO_2, 30 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (55 mg) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z encontrado, 602,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0733] Ejemplo 8: Ácido (**R)*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0734] El segundo isómero eluido (53 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 7 se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z encontrado, 602,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

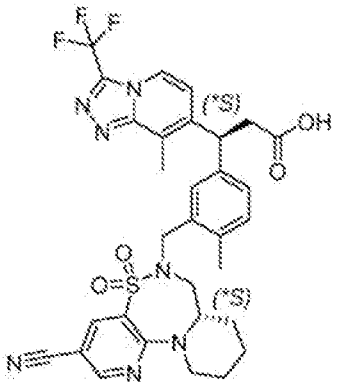
[0735] Ejemplo 9: Ácido (**S)*-3-(3-(((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0736] Paso A: (**3S)*-3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d*):*2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (601 mg, 2,61 mmol) a una solución de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 693 mg, 1,64 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (intermedio 9, 561 mg, 2,02 mmol) y trifenilfosfina (691 mg, 2,63 mmol) en THF (24 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron más trifenilfosfina (201 mg) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (170 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se absorbió en tierra de diatomeas tal como Celite® para su purificación mediante cromatografía en columna flash (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título que todavía contenía impurezas. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash de fase inversa (columna C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%). Las fracciones puras resultantes de la cromatografía en columna flash de fase inversa se recogieron, se concentraron a presión reducida y luego se extrajeron con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,01 g, 90%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,2; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

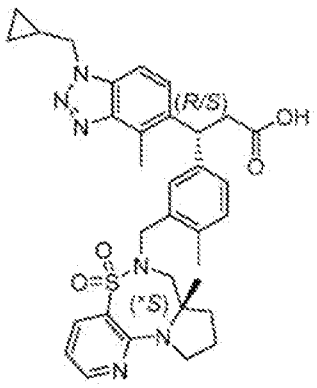
[0737] Paso B: Ácido (**S)*-3-(3-(((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene (**3S)*-3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo *(*1,01 g, 1,48 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (4,4 ml, 4,4 mmol) y THF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron más solución acuosa de NaOH 1 M (4,4 mL) y THF (4 mL). Después de 6 horas, se añadió agua y luego solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se absorbieron en tierra de diatomeas como Celite® para su purificación mediante cromatografía en columna flash de fase inversa (columna C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene 0,05 % de TFA). Las fracciones puras resultantes de la cromatografía en columna flash de fase inversa se recogieron, se concentraron a presión reducida y luego se extrajeron con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar una mezcla de isómeros (934 mg, 96%). La mezcla isomérica se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak IG, 2 x 25 cm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % MeOH) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (441 mg) se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z encontrado, 654,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0738] Ejemplo 10: Ácido (**S)*-3-(3-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0739] El segundo isómero eluido (449 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 9 se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z encontrado, 654,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0740] Ejemplo 11: Ácido 3-(1-(Ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico (no reivindicado).



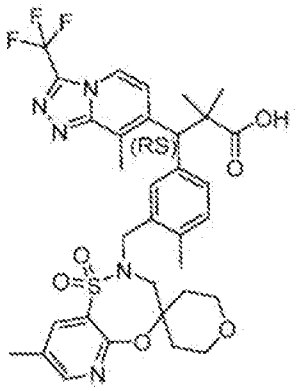
[0741] Paso A: 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de N_2 se añadió (*E*)-3-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-*1H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de etilo (Intermedio 35, 1,00 g, 3,51 mmol), ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (934 mg, 5,63 mmol) y TEA (1,30 ml, 9,35 mmol) en 1,4-dioxano (17,0 mL) y agua (7,00 mL). Se añadió $[Rh(COD)Cl]_2$ (254 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/DCM, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 81%) en forma de un aceite incoloro. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_3$, 407,2; m/z encontrado, 408,2 $[M+H]^+$.

[0742] Paso B: 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil)-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoato de etilo. A un recipiente de reacción bajo N_2 se añadió 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetilo)-4-metilfenil)propanoato de etilo (200 mg, 0,49 mmol), (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirollo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39, 174 mg, 0,69 mmol), trifenilfosfina (244 mg, 0,93 mmol) y THF (6,00 mL). Después se añadió a esta mezcla azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,91 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/DCM, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 82%) como un sólido incoloro. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{42}N_6O_4S$, 642,3; m/z encontrado, 642,9 $[M+H]^+$.

[0743] Paso C: Ácido 3-(1-(Ciclopropilmetil)-4-metil)-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico. A un recipiente de reacción que contiene 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil)-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((**S*-7a-metil-5,5-dióxido-

7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)fenil)propanoato de etilo (260 mg, 0,40 mmol) se añadió 1 MNaOH (3,70 mL), THF (3,70 mL) y etanol (0,40 mL). Esta mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego ajustando el pH a -pH 3-5 con HCl 2 M. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Estas extracciones dieron como resultado varios compuestos orgánicos. fracciones de disolvente que se combinaron, se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (245 mg, 98%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{38}N_6O_4S$, 614,3; m/z encontrado, 615,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0744] Ejemplo 17: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0745] Paso A: (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (2,95 ml, 2,5 M en hexanos, 7,38 mmol) a ((5-bromo-2-metilbencil)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (Intermedio 19, 1,78 g, 5,67 mmol) en THF (80 mL) a -78 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (intermedio 22, 1,30 g, 5,67 mmol) en THF (5 mL) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 4 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 61 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,2; m/z encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

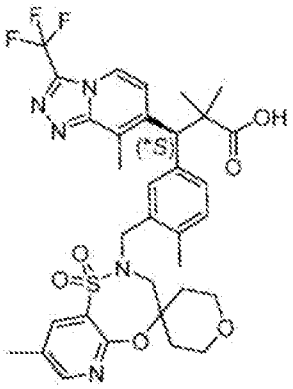
[0746] Paso B: 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadieron 2,2,2-tricloroacetonitrilo (1,29 g, 8,94 mmol) y DBU (80,0 mg, 0,525 mmol) a (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (1,60 g, 3,44 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Después se añadieron secuencialmente ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (1,38 g, 7,90 mmol) y bis(trifluorometanosulfonil)imida (96,6 mg, 0,344 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió secuencialmente otra porción de ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (1,38 g, 7,90 mmol) y bis(trifluorometanosulfonil)imida (96,6 mg, 0,344 mmol), y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 16 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 64%). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,3; m/z encontrado, 550,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0747] Paso C: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. 3-(3-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (550 mg, 1,00 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió $SOCl_2$ (0,31 ml, 4,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc/hexanos al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 88 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,1; m/z encontrado, 453,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

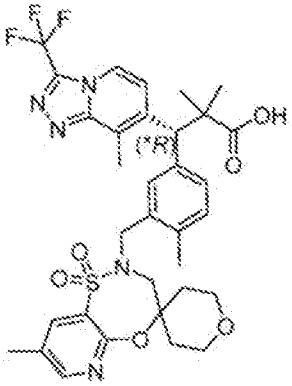
[0748] Paso D: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió DMF (0,5 mL) a una mezcla de 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 200 mg, 0,703 mmol) y KOtBu (118 mg, 1,05 mmol). Después de 10 minutos, se añadió una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (319 mg, 0,703 mmol) se añadió en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron a presión reducida. Se añadió LiOH (acuoso) (3 M, 1 mL) al residuo que se había disuelto en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y la mezcla se calentó a 50 ºC durante 24 horas. A continuación, se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a pH ~3-4 añadiendo una solución de HCl acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (metanol al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 31 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0749] Ejemplo 18: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



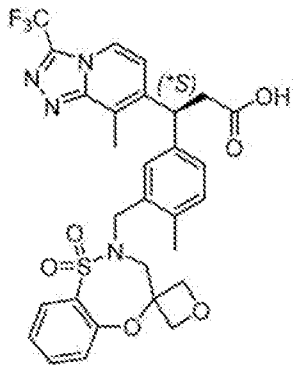
[0750] La mezcla de enantiómeros de ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 17, 150 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel OZ-H 2 x 25 cm, fase móvil: 60 % CO_2, 40% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (68 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$.

[0751] Ejemplo 19: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0752] El segundo enantiómero eluido (53 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 18 se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$.

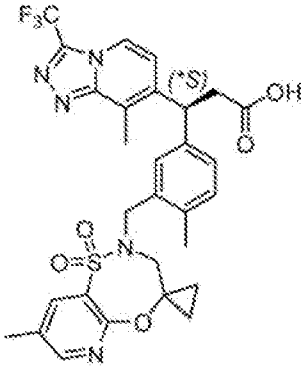
[0753] Ejemplo 26: Ácido (**S)*-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0754] Paso A: (**S)*-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una solución de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 122 mg, 0,289 mmol), 1,1-dióxido de 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] (Intermedio 7, 87 mg, 0,36 mmol) y trifenilfosfina (116 mg, 0,444 mmol) en THF (4,5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (107 mg, 0,465 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 a 20 % de acetato de etilo/DCM, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (550 mg) que estaba contaminado con el subproducto de óxido de trifenilfosfina y el disolvente restante. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$.

[0755] Paso B: Ácido ((**S)*-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Hidróxido de sodio acuoso (1 M, 2,5 ml, 2,5 mmol) a una solución de (**S)*-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (540 mg, 0,84 mmol) en THF (4 mL) y etanol (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró a presión reducida para eliminar el THF. Se añadió una pequeña cantidad de DMF. Se añadió para formar una solución y la reacción se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM). Las fracciones puras resultantes de la HPLC básica preparativa se recogieron y liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (88,2 mg, 17%). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z encontrada, 617,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0756] Ejemplo 27: Ácido (**S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

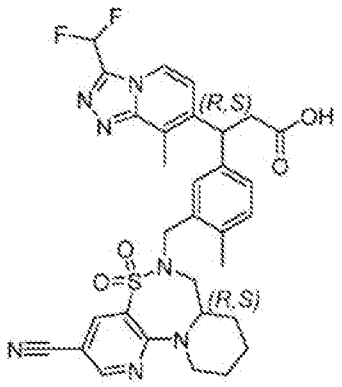


[0757] Paso A: (**S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (254 mg, 85%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26, Paso A donde 8'-metil-2',3'-

dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 8) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido (Intermedio 7) y (0 a 80% de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) se usó para la cromatografía en columna flash en lugar de (0 a 20% de acetato de etilo/DCM, elución en gradiente). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$.

[0758] Paso B: Ácido (**S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmol) a una solución de (**S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano)-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (254 mg, 0,395 mmol) en THF (2 mL) y etanol (0,2 mL). La reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora y luego se concentró bajo una corriente de nitrógeno para eliminar el THF. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM). Las fracciones puras resultantes de la HPLC básica preparativa se recogieron y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 51%). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[0759] Ejemplo 28: Ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0760] Paso A: 7-Bromo-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió lentamente anhídrido 2,2-difluoroacético (34,50 g, 197,9 mmol) a 4-bromo-2-hidrazinil-3-metilpiridina (Intermedio 23, 2,00 g, 9,99 mmol). La reacción inicialmente comenzó a refluir y los sólidos se volvieron amarillos, pero al cabo de 5 minutos la reacción era homogénea. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 mL), seguido de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta que el pH fue aproximadamente 7-8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 96 %) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_8H_6BrF_2N_3$, 261,0; m/z encontrado, 262,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

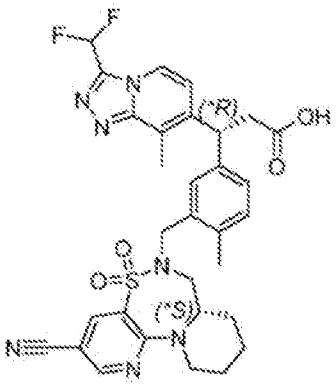
[0761] Paso B: (*E*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Una mezcla que contiene 7-bromo-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (2,50 g, 9,54 mmol), (*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo (2,66 g, 11,77 mmol), carbonato de potasio (2,64 g, 19,1 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino))ferroceno]paladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (705 mg, 0,96 mml) en 1,4-dioxano (33 mL) y agua (10 mL) se roció con N_2 durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 90 ºC. Después de una hora, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas tal como Celite® y se lavó con acetato de etilo (100 mL). Se añadió agua al filtrado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,58 g, 59 %) como un sólido marrón rojizo. EM (ESI): masa calc. para $C_{13}H_6F_2N_3O_2$, 281,3; m/z encontrado, 282,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0762] Paso C: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadieron secuencialmente TEA (1,18 ml, 8,50 mmol) y $[Rh(COD)Cl]_2$ (143 mg, 0,29 mmol) a una suspensión de (*E)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (1,58 g, 5,62 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (1,41 g, 8,50 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 95 ºC. Después de 45 minutos, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió una mezcla de acetato de etilo/agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: de 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, 79 %) en forma de una espuma amarilla. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$, 403,4; m/z encontrado, 404,2 $[M+H]^+$.

[0763] Paso D: 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,72 ml, 3,67 mmol) a una mezcla de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (900 mg, 2,23 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (intermedio 9, 882 mg, 3,17 mmol) y trifenilfosfina (868 mg, 3,31 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{35}F_2N_7O_4S$, 663,7; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0764] Paso E: Ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene etilo 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (1,40 g, 2,10 mmol), una solución acuosa de NaOH 1 M (10,0 ml, 10,0 mmol) y THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (MeOH del 0 al 10 %/DCM, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,27 g, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z encontrado, 636,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

[0765] Ejemplo 29: Ácido (**R)*-3-(3-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

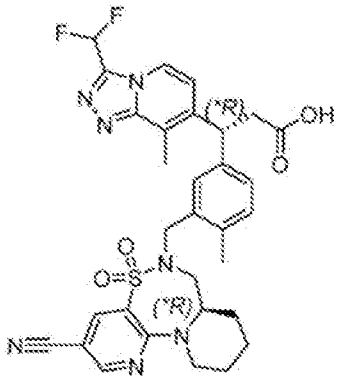


[0766] La mezcla de 4 diasteroisómeros de ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 28, 1,27 g) se separó usando dos métodos de separación quirales. La mezcla de 4 diastereómeros se sometió inicialmente al Método de Separación Quiral I: SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 45% CO_2, 55% EtOH) para proporcionar el Ejemplo 29 y el Ejemplo 30 y una mezcla de los dos diastereómeros restantes (Ejemplo 31 y Ejemplo 32). La mezcla del Ejemplo 31 y el Ejemplo 32 se separó posteriormente usando el Método de Separación Quiral II: SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IG 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH) para proporcionar el Ejemplo 31 y el Ejemplo 32. La separación de isómeros mediante el Método de Separación Quiral, el orden de elución y la estereoquímica designada se tabulan a continuación en la Tabla 2. Cuando la configuración estereoquímica se escribe como, por ejemplo (**R,*S)*, con la primera configuración, (**R)*, corresponde a la configuración en el carbono 3-propanoico y la segunda configuración, (**S)*, corresponde a la estereoquímica en el sultam. La caracterización de ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 29) es como sigue: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z encontrado, 636,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Tabla 2: Método de separación quiral, orden de elución y estereoquímica designada para los ejemplos 29-32

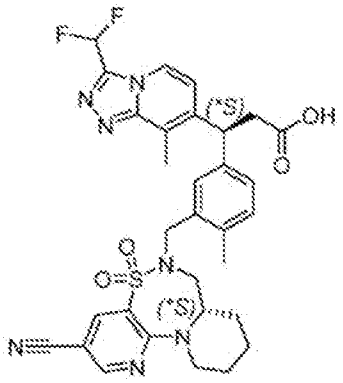
Ejemplo nº	Método de separación quiral/orden de elución	Configuración
29	Método I, primera elución	*(*R, *S)*
30	Método I, segunda elución	*(*R, *R)*
31	Método II, primera elución	*(*S, *S)*
32	Método II, segunda elución	*(*S, *R)*

[0767] Ejemplo 30: Ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



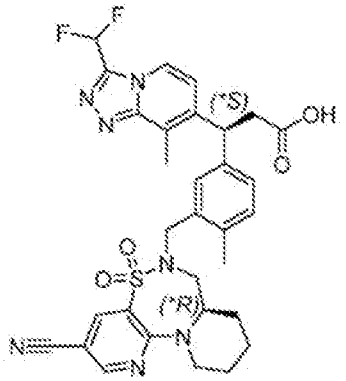
[0768] El compuesto del título (351 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 29 y la Tabla 2: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z encontrado, 636,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 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).

[0769] Ejemplo 31: Ácido (**S)*-3-(3-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



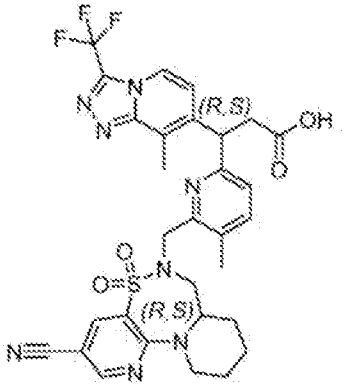
[0770] El compuesto del título (199 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 29 y la Tabla 2: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z encontrado, 636,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 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).

[0771] Ejemplo 32: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0772] El compuesto del título (260 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 29 y la Tabla 2: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_2N_7O_4S$, 635,6; m/z encontrado, 636,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0773] Ejemplo 33: Ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



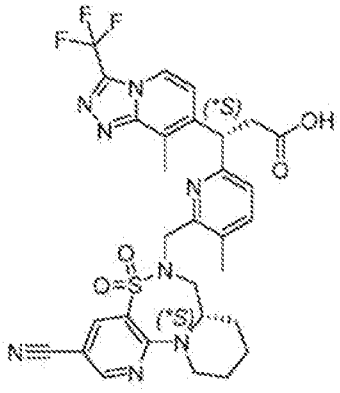
[0774] Paso A: 3-(6-(acetoximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una mezcla de 8-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 30, 500 mg, 1,53 mmol), (Z)-3-(6-(acetoximetil)-5-metilpiridin-2-il)acrilato de etilo (Intermedio 15, 268 mg, 1,02 mmol), se rociaron carbonato de potasio (434 mg, 3,14 mmol), $[Rh(COD)Cl]_2$ (51 mg, 0,10 mmol), THF (6 mL) y propan-2-ol (0,08 mL) con N_2 durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 95 ºC. Después de una hora, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas tal como Celite®, que se enjuagó con acetato de etilo (10 mL). Se añadió salmuera al filtrado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc/hexanos del 0 al 100 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 26 %) en forma de un sólido de color marrón rojizo. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_4$, 464,4; m/z encontrado, 465,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[0775] Paso B: 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió carbonato de potasio (304 mg, 2,2 mmol) a una solución de 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (390 mg, 0,868 mmol) en THF (10 mL) y etanol (7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC. Después de 16 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 a 100 % de EtOAc/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 96 %) en forma de un aceite transparente. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,4; m/z encontrado, 422,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0776] Paso C: 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (264 mg, 1,15 mmol) a una mezcla de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (320 mg, 0,76 mmol), 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 9, 253 mg, 0,91 mmol) y trifenilfosfina (299 mg, 1,14 mmol) en THF (25 ml)) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 a 100 % de EtOAc/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (510 mg, 98 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,7; m/z encontrado, 683,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0777] Paso D: Ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (510 mg, 0,75 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,2 ml, 2,2 mmol) y THF (3 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche de. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 a 10 % de MeOH/DCM, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (477 mg, 97 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z encontrado, 655,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0778] Ejemplo 34: Ácido (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

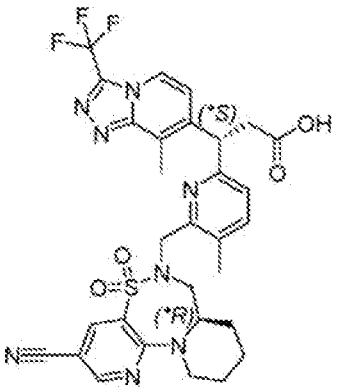


[0779] La mezcla de 4 diasteroisómeros de ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 33) se separaron usando dos métodos de separación quirales. La mezcla de 4 diastereómeros se sometió inicialmente al Método de Separación Quiral III: SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 45% CO_2, 55% EtOH) para proporcionar el Ejemplo 34 y el Ejemplo 35 y una mezcla de los dos diastereómeros restantes del Ejemplo 36 y del Ejemplo 37. La mezcla del Ejemplo 36 y el Ejemplo 37 se separó posteriormente usando el Método de Separación Quiral IV: SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 70% CO_2, 30% EtOH) para producir el Ejemplo 36 y el Ejemplo 37. El método de separación quiral, el orden de elución y la estereoquímica designada se tabulan a continuación en la Tabla 3. Cuando la configuración estereoquímica se escribe como, por ejemplo (**R, *S*), con la primera configuración, (**R)*, corresponde a la configuración en el carbono 3-propanoico y la segunda configuración, (**S),* corresponde a la estereoquímica en el sultam. La caracterización de ácido (**S)*-3-(6-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (264 mg) es el siguiente: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z encontrado, 655,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Tabla 3: Método de separación quiral, Orden de elución y estereoquímica designada para los Ejemplos 34-37

Ejemplo nº	Método de separación quiral/orden de elución	Configuración
34	Método III, primera elución	*(*S, *S)*
35	Método III, segunda elución	*(*S, *R)*
36	Método IV, primera elución	*(*R, *R)*
37	Método IV, segunda elución	*(*R, *S)*

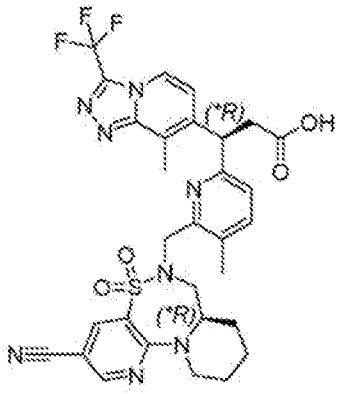
[0780] Ejemplo 35: Ácido (**S)*-3-(6-(((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0781] El compuesto del título (114 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 34 y la Tabla 3: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z encontrado, 655,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

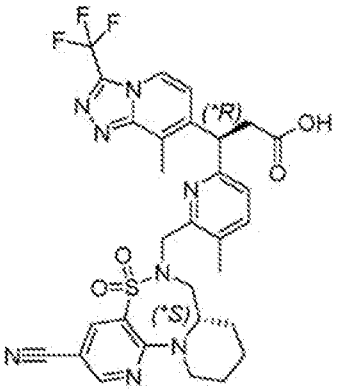
(t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 4,47 (dt, *J* = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,54-3,35 (m, 4H), 3,05 (dd, *J* = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

[0782] Ejemplo 36: Ácido (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



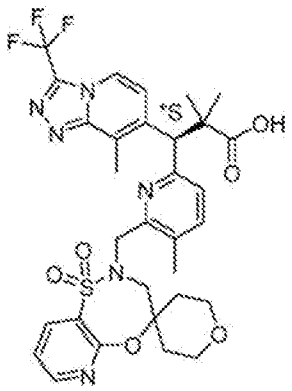
[0783] El compuesto del título (95 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 34 y la Tabla 3: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z encontrado, 655,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 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).

[0784] Ejemplo 37: Ácido (**R*)-3-(6-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0785] El compuesto del título (128 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 34 y la Tabla 3: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_3N_8O_4S$, 654,2; m/z encontrado, 655,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0786] Ejemplo 38: Ácido (**S*)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0787] Paso A: 7-((6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (8 ml, 10,4 mmol) a una solución en agitación de 7-yodo-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo.[4,3-*a*]piridina (Intermedio 53, 3,3 g, 10,1 mmol) en THF (25 mL) a -20 ºC. Después de 15 minutos, se añadió la solución de Grignard mediante cánula a una solución en agitación de 6-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 57, 2,5 g, 9,2 mmol) en THF (25 mL) a -20 ºC. ºC. Después de 20 minutos, tiempo durante el cual la temperatura del baño aumentó a -10 ºC, se añadió metanol (5 mL). El matraz de fondo redondo se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo solución acuosa de HCl 1 M y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, lo que dio como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (44 mL) y luego se enfrió en un baño de agua helada; después de lo cual se añadieron secuencialmente 2,6-di-terc-butilpiridina (3 ml, 13,4 mmol) y cloruro de tionilo (0,9 ml, 12,4 mmol). El matraz de fondo redondo se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla fue 7. A continuación, la mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano, lo que dio como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad en presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,87 g, 87%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{28}ClF_3N_4OSi$, 484,2; m/z encontrado, 485,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0788] Paso B: 3-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió tribromuro de indio (151 mg, 0,426 mmol) a una mezcla agitada de 7-((6-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (730 mg, 1,5 mmol) y metil trimetilsilil dimetilceteno acetal (1,3 ml, 6,0 mmol) en diclorometano (7,5 mL). Después de 16 horas, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaCl y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título que estaba contaminado con otros subproductos (406 mg). Este material se llevó al siguiente paso sin mayor purificación o caracterización. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{37}F_3N_4O_3Si$, 550,3; m/z encontrado, 551,2 $[M+H]^+$.

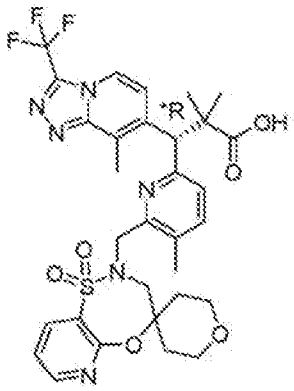
[0789] Paso C: 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) a una solución en agitación del 3-(6-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo impuro (406 mg) en THF (4 mL). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna OBD SunFire Prep C_{18}, 5 µM, 30 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua con TFA al 0,05%). Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (197 mg, 61%). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$, 436,2; m/z encontrada, 437,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0790] Paso D: 3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (135 mg, 0,587 mmol) en una porción a una mezcla agitada que contenía 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (197 mg, 0,451 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 160 mg, 0,592 mmol), y trifenilfosfina (151 mg, 0,576 mmol) en THF (3 mL) y DMF (2 mL). Después de 12 horas, la mezcla se

repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante tres pasos cromatográficos secuenciales: primero mediante cromatografía flash en columna (hexanos-acetato de etilo), segundo mediante cromatografía flash en columna (diclorometano-metanol) y tercero mediante RP-HPLC (columna XBridge Prep OBD C_{18}, 5 µm, 50 x 250 mm, eluyente: NH_3-acetonitrilo acuoso 20 mM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (250 mg, 80%). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

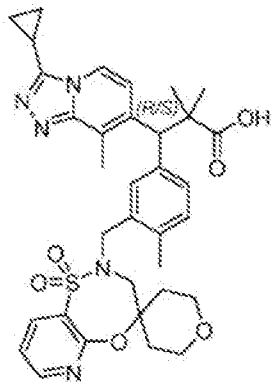
[0791] Paso E: Ácido (**S*)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (250 mg, 0,363 mmol), solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1,5 ml, 3 mmol), THF (3 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 60 ºC. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se llevó a pH 4-5 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, lo que resultó en varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de isómeros de ácido 3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (245 mg). Estos isómeros se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% CO_2, 20% EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (115 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0792] Ejemplo 39: Ácido (**R*)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0793] El segundo isómero eluido (112 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 38 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$; RMN ^1H (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).

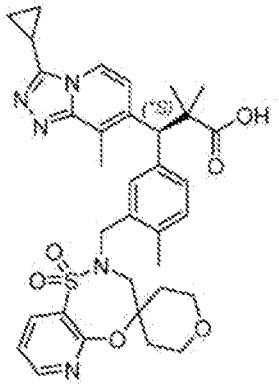
[0794] Ejemplo 40: Ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[0795] Paso A: 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Una solución de 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 55, 145 mg, 0,36 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 146 mg, 0,54 mmol) y trifenilfosfina (153 mg, 0,58 mmol) en THF (2 mL) y DMF (2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (131 mg, 0,57 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (MeOH/DCM al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 74 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}N_5O_6S$, 659,3; m/z encontrado, 660,4 $[M+H]^+$.

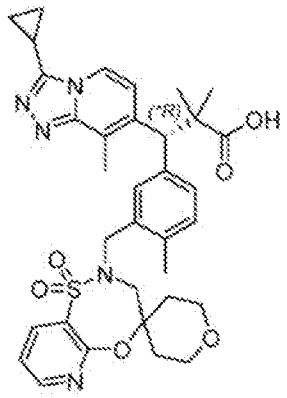
[0796] Paso B: Ácido (*R/S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico. Se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (0,54 ml, 1,1 mmol) a una solución de 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (70 mg, 0,1 mmol) en MeOH (0,6 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y la mezcla bifásica resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto (35 mg) se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 646,3 $[M+H]^+$.

[0797] Ejemplo 41: Ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-ilo Ácido)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



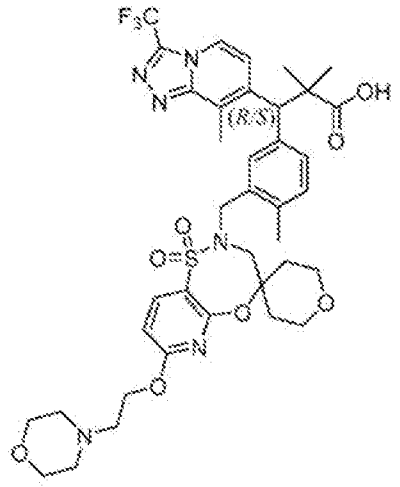
[0798] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 40) se separaron mediante SFC quiral (Chiralcel OJ-H, 2 x 25 cm, fase móvil: 80 % CO_2, 20 % MeOH con 0,1 % dietilamina) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (11 mg) se denominó (**S)*: EM: masa calc. para $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z encontrado, 646,2. RMN ^1H (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).

[0799] Ejemplo 42: Ácido (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[0800] El segundo isómero eluido (11 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 41 se denominó (**R*): EM: masa calc. para $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z encontrado, 646,2. RMN ^{1}H (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).

[0801] Ejemplo 46: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4),4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



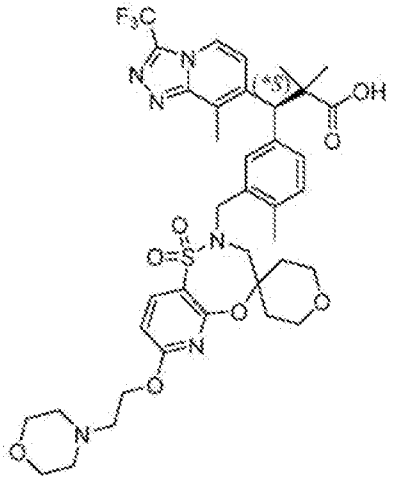
[0802] Paso A: 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de N_2 se añadió metil 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48, 630 mg, 1,45 mmol), 7'-cloro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 68, 618 mg, 2,01 mmol), trifenilfosfina (561 mg, 2,14 mmol), tetrahidrofurano (7,5 mL) y DMF (7,5 mL). Una vez que la mezcla fue homogénea, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,48 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/DCM 1:1) para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 73%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{35}ClF_3N_5O_6S$, 721,2; m/z encontrado, 722,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

[0803] Paso B: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. A un recipiente de reacción bajo N_2 se le añadió metil 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (200 mg, 0,28 mmol), 2-morfolinoetano-1-ol (101 ml, 0,83 mmol), Cs_2CO_3 (271 mg, 0,83 mmol) y tolueno (2,0 ml, que se había purgado previamente con N_2 durante 30 minutos). A continuación, se añadió RockPhos Pd G3 (11,6 mg, 0,014 mmol) a esta mezcla y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 minutos más. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió, se repartió entre acetato de

etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM 1:10) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{47}F_3N_6O_8S$, 816,3; m/z encontrado, 817,2 $[M+H]^+$.

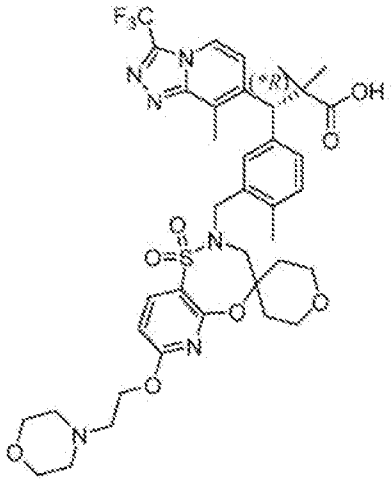
[0804] Paso C: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4),4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. A un matraz se añadió 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (190 mg, 0,23 mmol), hidróxido de litio (2 M, 0,8 ml, 1,6 mmol), MeOH (1,6 mL), THF (1,6 mL) y agua (0,8 mL). La mezcla se calentó a 75 ºC y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 2 M, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: MeOH/DCM 1:10) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 21%). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802.3; m/z encontrado, 803,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0805] Ejemplo 47: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



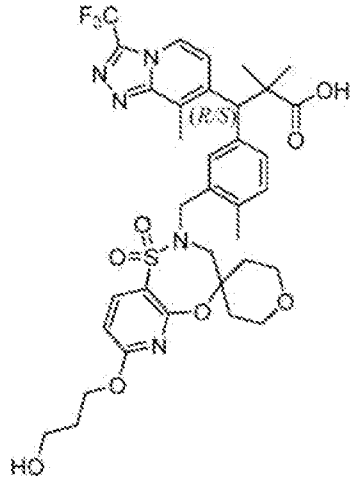
[0806] La mezcla de enantiómeros del ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidrospiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 46, 40 mg) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak IG, 5 µm, 250 x 20 mm, Fase móvil: 50% CO_2, 50% EtOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (11 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802.3; m/z encontrado, 803,1 $[M+H]^+$, RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[0807] Ejemplo 48: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



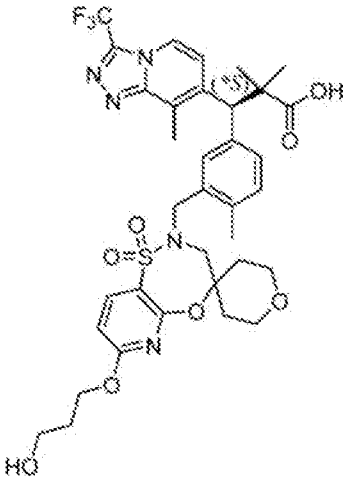
[0808] El segundo isómero eluido (12 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 47 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802.3; m/z encontrado, 803,1 $[M+H]^+$.

[0809] Ejemplo 49: Ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



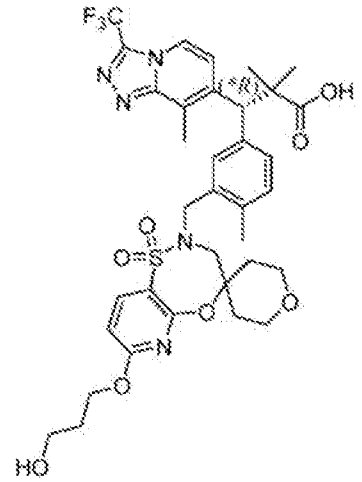
[0810] El compuesto del título (20 mg, 30%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 46 donde se usó 3-((2-(trimetilsilil)propan-2-il)oxi)propan-1-ol en lugar de 2-morfolinoetano-1-ol en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z encontrado, 748,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0811] Ejemplo 50: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



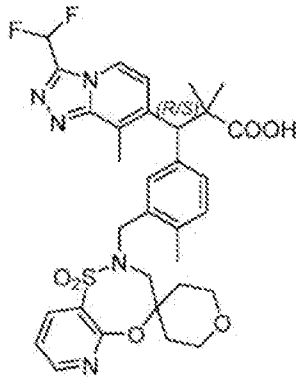
[0812] La mezcla de enantiómeros del ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 49) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H, 5 µm, 250 x 30 mm, Fase móvil: 75 % CO_2, 25 % EtOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (8 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z encontrado, 748,1 $[M+H]^+$.1H RMN (400 MHz, cloroformo-*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).

[0813] Ejemplo 51: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0814] El segundo isómero eluido (9 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 50 fue designado (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{40}F_3N_6O_8S$, 747,2; m/z encontrado, 748,1 $[M+H]^+$.

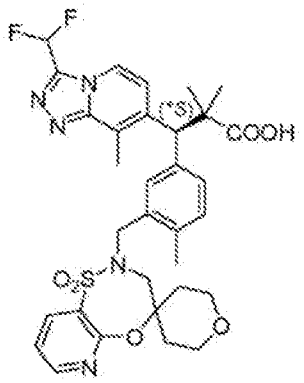
[0815] Ejemplo 52: Ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[0816] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1)'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 49, 2,0 g, 4,8 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4 1',1'-dióxido de,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] (Intermedio 36, 1,6 g, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (1,8 g, 7,1 mmol) en THF (133 mL) y DMF (13 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (1,9 g, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajeron con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 93 % de rendimiento) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z encontrado, 670,3 $[M+H]^+$.

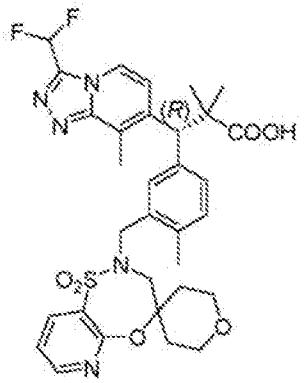
[0817] Paso B: Ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico. Se añadió hidróxido de litio (0,65 g, 15,5 mmol) a una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,0 g, 3,9 mmol) en MeOH (25 mL) y agua (17 mL). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 98 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_2N_5O_6S$, 655,2; m/z encontrado, 656,3 $[M+H]^+$.

[0818] Ejemplo 53: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



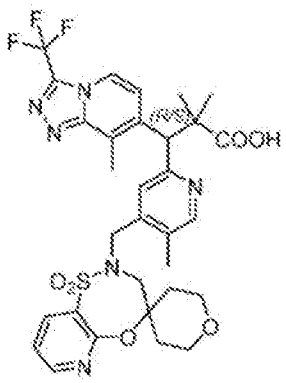
[0819] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 52, 2,5 g) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, 30 x 150 mm, fase móvil: 35 % de etanol, 65 % de CO_2) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (1,2 g) se denominó (**S)*: RMN ^1H (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).

[0820] Ejemplo 54: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[0821] El segundo isómero eluido (1,1 g) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 53 se denominó (**R)*: RMN ^{1}H (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).

[0822] Ejemplo 55: Ácido (*R/S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

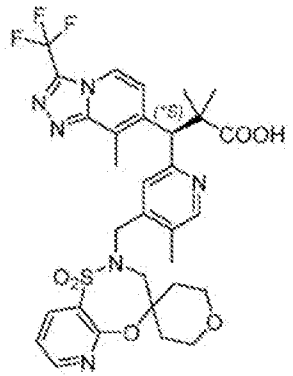


[0823] Paso A: 3-(4-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Una solución de 3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 50, 480 mg, 1,1 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 420 mg, 1,55 mmol), DBAD (372 mg, 1,62 mmol) y trifenilfosfina (420 mg, 1,60 mmol) en THF (7,2 mL) y DMF (7,2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 86 % de rendimiento) que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,2 $[M+H]^+$.

[0824] Paso B: Ácido (*R/S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (166 mg, 6,92 mmol) a una solución de 3-(4-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metilo)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (650 mg, 0,94 mmol) en MeOH (43 mL) y agua (13 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió EtOAc y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (188 mg, rendimiento del 30 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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

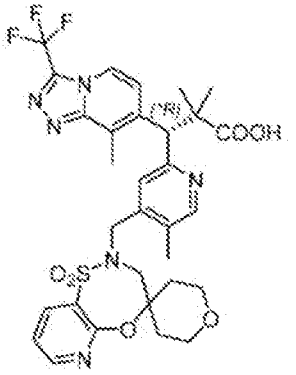
(m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,79-3,53 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 6H).

[0825] Ejemplo 56: Ácido (**S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



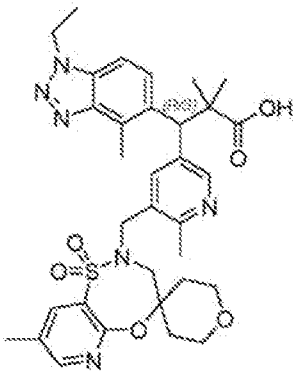
[0826] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 55, 280 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 30 mm, fase móvil: 55 % CO_2, 45 % mezcla de EtOH/DCM, 90/10, v/v) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (54 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0827] Ejemplo 57: Ácido (**R)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0828] El segundo isómero eluido (58 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 56 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

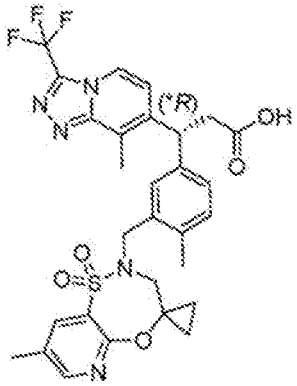
[0829] Ejemplo 61: Ácido (*R/S)*-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetil-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico (no reivindicado).



[0830] Paso A: 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de 3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 51, 1,5 g, 3,8 mmol), 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 1,3 g, 4,7 mmol) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,0 mmol) en THF (41 mL) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (1,4 g, 6,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100 % de acetato de etilo/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 99%). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{43}N_6O_6S$, 662,3; m/z encontrado, 663,3 $[M+H]^+$.

[0831] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetil-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (0,45 g, 18,9 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (2,5 g, 3,8 mmol) en MeOH (30 mL), THF (60 mL) y agua (30 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue aproximadamente 6. A continuación, se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, rendimiento del 96 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{40}N_6O_6S$, 648,3; m/z encontrado, 649,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

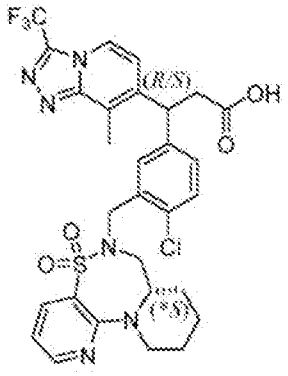
[0832] Ejemplo 64: Ácido (**R*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0833] Una solución de (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 27, 240 mg, 0,570 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 137 mg, 0,570 mmol) y trifenilfosfina (131 mg, 0,570 mmol) en THF (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (149 mg, 0,570 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (2 mL) y se le añadió NaOH (2M, 2 mL). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. Esta solución se extrajo con EtOAc (4 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (elución en gradiente de metanol al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 51 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}$ $E_3N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

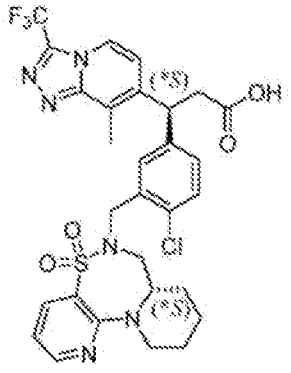
[0834] Ejemplo 83: Ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0835] Paso A: 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo. A un vial de 20 ml en atmósfera de N_2 se le añadió (*E*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (200 mg, 0,67 mmol, Intermedio 25, paso A), (2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (288 mg, 1,07 mmol), hidróxido de potasio (41 mg, 0,73 mmol), dioxano (3,0 mL), agua (1,4 mL) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (48 mg, 0,098 mmol). El vial se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/DCM 1:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 53%). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O_3$, 441,1; m/z encontrado, 442,1 $[M+H]^+$.

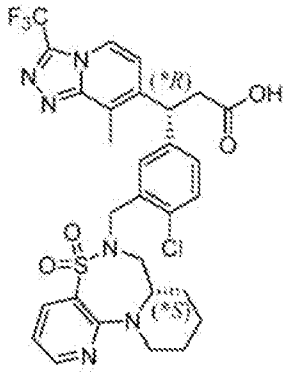
[0836] Paso B: El compuesto del título (153 mg, 89%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(Se utilizó trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (Ejemplo 11, paso A) y (**S*)-7,7a,8,9,10-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 2) se utilizó en lugar de (**S*)-7*a*-metilo-6,7,7*a*,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-d [1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; m/z encontrado, 649,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0837] Ejemplo 84: Ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



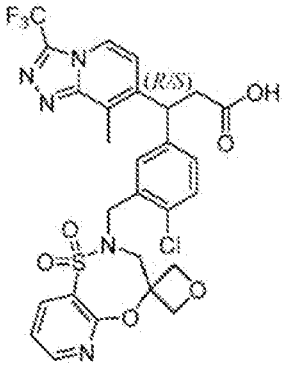
[0838] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 83) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (69 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; m/z encontrado, 649,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0839] Ejemplo 85: Ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



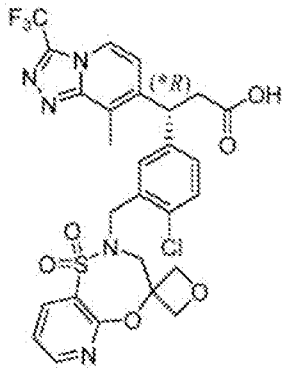
[0840] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 83) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El segundo isómero eluido (69 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_4S$, 648,1; m/z encontrado, 649,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0841] Ejemplo 86: Ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



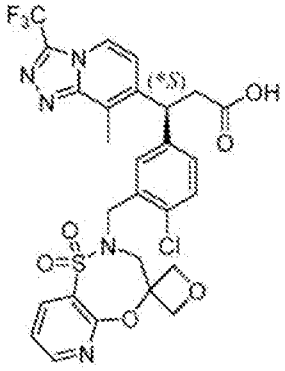
[0842] El compuesto del título (68 mg, 22%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 83, paso A) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 2'3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z encontrado, 638,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0843] Ejemplo 87: Ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



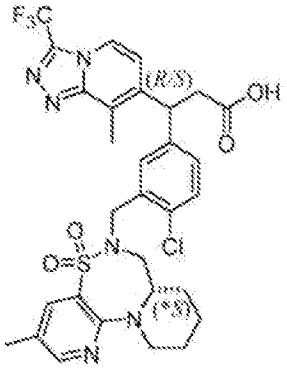
[0844] La mezcla de ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 86) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (27 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z encontrado, 638,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0845] Ejemplo 88: Ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoldospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



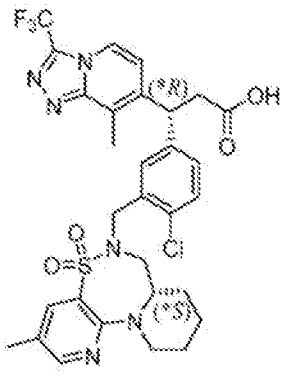
[0846] La mezcla de 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 86) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El segundo isómero eluido (28 mg) se denominó ** S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_6S$, 637,1; m/z encontrado, 638,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0847] Ejemplo 89: Ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



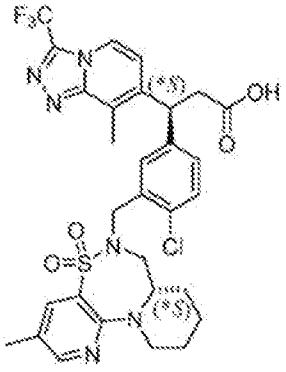
[0848] El compuesto del título (51 mg, 31%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 83, paso A) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y (**S)*-3-metil-7,7*a,*8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 63) fue utilizado en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-*d*[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z encontrado, 663,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0849] Ejemplo 90: Ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



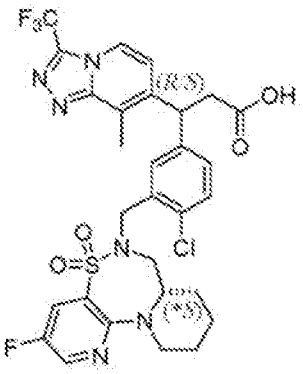
[0850] La mezcla de isómeros de ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 89) se separó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (27 mg) se denominó *R: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z encontrado, 663,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0851] Ejemplo 91: Ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-*d:*2',3'f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



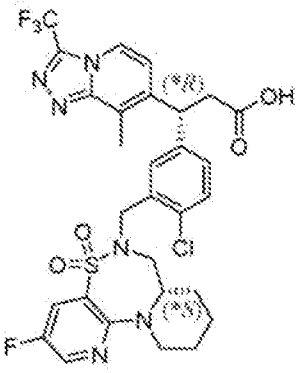
[0852] La mezcla de isómeros de ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 89) se separó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El segundo isómero eluido (24 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z encontrado, 663,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0853] Ejemplo 92: Ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



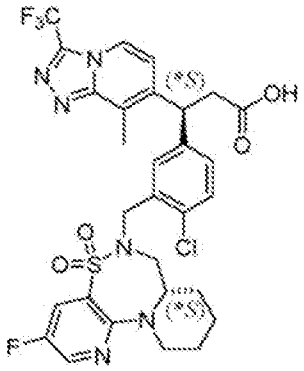
[0854] El compuesto del título (125 mg, 65%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 83, paso A) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-*1H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y (**S)*-3-fluoro-7,7*a,*8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 64) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7 *a,*8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-*d*[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; m/z encontrado, 667,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0855] Ejemplo 93: Ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



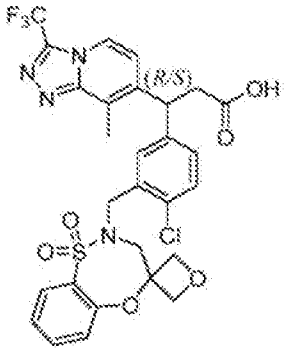
[0856] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 92) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % *i*-PrOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (70 mg) se denominó **R:* EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; m/z encontrado, 667,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0857] Ejemplo 94: Ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



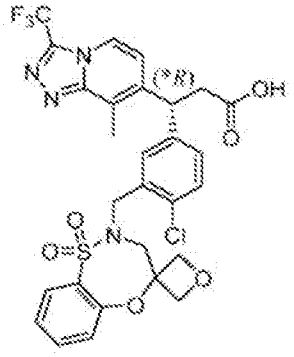
[0858] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-cloro-3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 92) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % *i*-PrOH) para producir dos diastereómeros. El segundo isómero eluido (55 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}ClF_4N_6O_4S$, 666,1; m/z encontrado, 667,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0859] Ejemplo 95: Ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



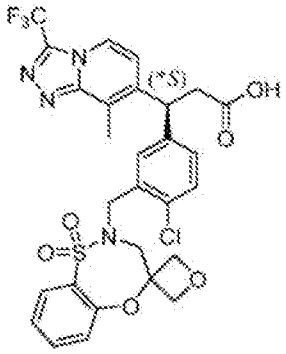
[0860] El compuesto del título (120 mg, 84%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 83, paso A) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-*1H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (Ejemplo 11, paso A) y 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,1-dióxido de 1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] (Intermedio 7) se utilizó en lugar de (**S)-7a*-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3 *f*]pirolo[2,1-*d*[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z encontrado, 637,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0861] Ejemplo 96: Ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



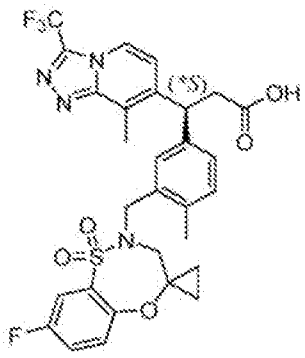
[0862] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 95) se separó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (44 mg) se denominó **R:* EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z encontrado, 637,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0863] Ejemplo 97: Ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



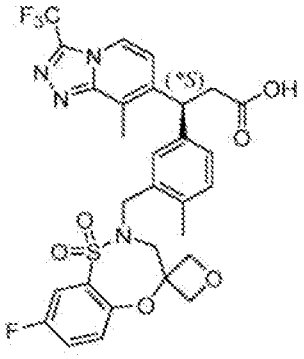
[0864] La mezcla de isómeros de ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 95) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % *i*-PrOH) para producir dos enantiómeros. El segundo isómero eluido (40 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$, 636,1; m/z encontrado, 637,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0865] Ejemplo 98: Ácido (**S)*-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3*H)*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



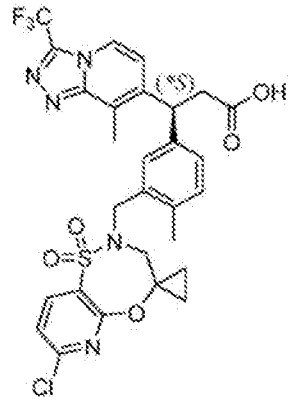
[0866] El compuesto del título (531 mg, 89%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 8-fluoro-2,3-dihidroespiro[1,1-dióxido de benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,1'-ciclopropano] (Intermedio 65) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7*a*,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}F_4N_4O_5S$, 618,2; m/z encontrado, 619,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0867] Ejemplo 99: Ácido (**S)*-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(*3H*)-il)metil]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



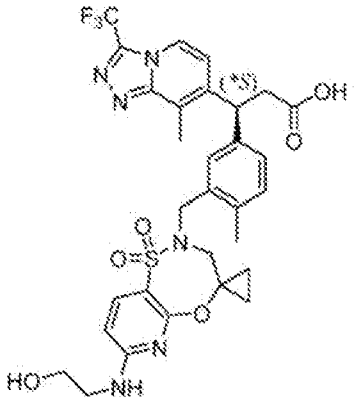
[0868] El compuesto del título (123 mg, 43%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 8-fluoro-2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido (Intermedio 66) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-*6,7,7a.*8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}F_4N_4O_6S$, 634,2; m/z encontrado, 635,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0869] Ejemplo 100: Ácido (**S)*-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



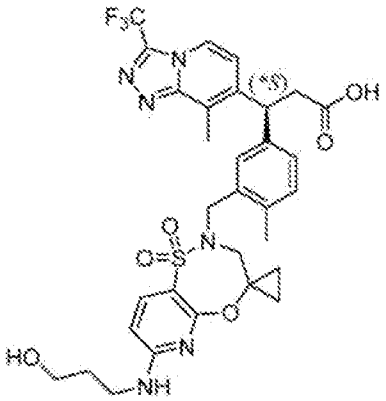
[0870] El compuesto del título (212 mg, 76%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 11 donde (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 26) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-*1H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (Ejemplo 11, paso A) y 7'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-piridio[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 67) se utilizó en lugar de,1(**S)-7a*-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2-*d*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; m/z encontrado, 636,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0871] Ejemplo 101: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico



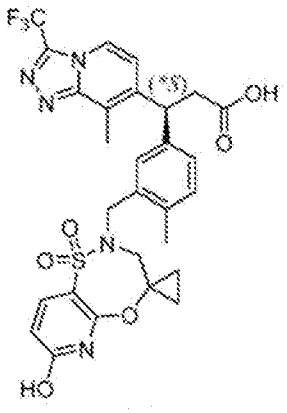
[0872] Se cargó un vial con ácido (**S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico (50 mg, 0,079 mmol, Ejemplo 100), 2-aminoetano-1-ol (29 mg, 0,47 mmol) y DMSO (0,5 mL). El vial se calentó a 130 ºC durante 1,5 h en en un reactor de microondas. La reacción se enfrió, se diluyó con 1,0 ml de metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5-70 % de MeCN-agua con NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (23 mg, 44 %). después de la liofilización. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_6S$, 660,2; m/z encontrada, 661,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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* = 7,7Hz, 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).

[0873] Ejemplo 102: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



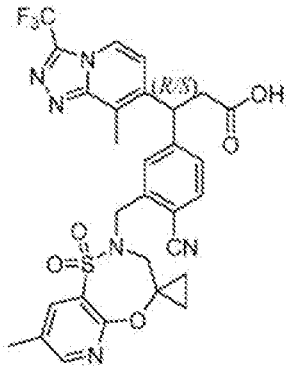
[0874] El compuesto del título (11 mg, 21%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 101 donde se usó 3-aminopropan-1-ol en lugar de 2-aminoetano-1-ol. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

[0875] Ejemplo 103: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-hidroxi-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0876] Se cargó un vial con ácido (*S)-3-(3-((7'-cloro-1,1-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina)-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (50 mg, 0,079 mmol, Ejemplo 100), etano-1,2-diol (29 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol) y DMSO (0,5 mL). a 130 ºC durante 1,5 h en un reactor de microondas. La reacción se enfrió, se diluyó con 1,0 ml de metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: MeCN/agua con NH_4OH 20 mM, gradiente de 5:95 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 18%) después de la liofilización. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,1; m/z encontrada, 618,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0877] Ejemplo 104: Ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

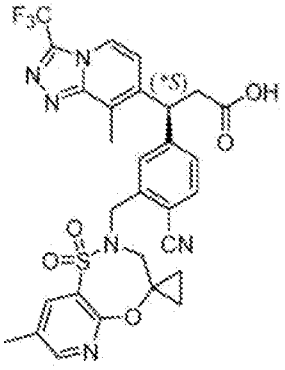


[0878] Paso A: 3-(4-cloro-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (150 mg, 18%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 11, donde el 3-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 83, paso A) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 8'-metil-2',3'-1',1'-dióxido de dihidroespiro[ciclopropano-1,4'pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] (Intermedio 6) se utilizó en lugar de (*S)-7a-metil-6.,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}ClF_3N_5O_5S$, 663,1; m/z encontrado, 664,0 $[M+H]^+$.

[0879] Paso B: 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo-4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. A un recipiente a presión con tapa de rosca de 9 ml en atmósfera de N_2 se añadió 3-(4-cloro-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,23 mmol), cianuro de zinc (53 mg, 0,45 mmol), X-Phos (22 mg, 0,046 mmol), polvo de zinc (6 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0,023 mmol) y DMA (2,0 mL). Se burbujeó N_2 a través de esta mezcla durante 20 min. y luego se calentó a 110 ºC durante 72 h. La reacción se enfrió, se vertió en una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:1 a 30:10, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; m/z encontrado, 665,0 $[M+H]^+$.

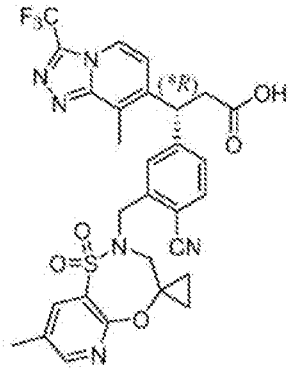
[0880] Paso C: Ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (43 mg, 90%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 11, donde 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo-4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil)-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7*a*-metil-5,5-dióxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoato en el Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,0 $[M+H]^+$.

[0881] Ejemplo 105: Ácido (**S*)-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



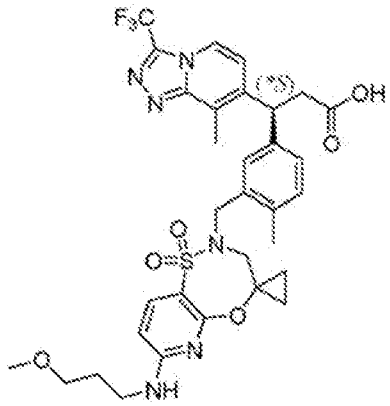
[0882] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 104) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 mm 25 x 2 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (17,5 mg) se denominó **S*: EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0883] Ejemplo 106: Ácido (**R*)-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0884] La mezcla de isómeros del ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 104) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 25 x 2 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El segundo isómero eluido (10,4 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

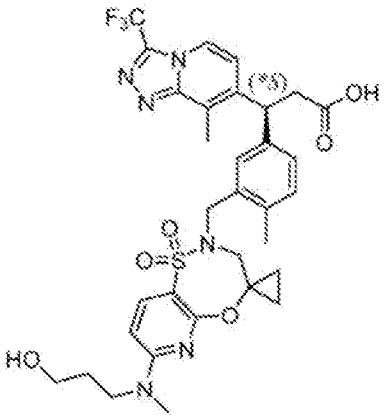
[0885] Ejemplo 107: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0886] Paso A: (**S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*]][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se cargó un vial con (**S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,075 mmol, Ejemplo 100), 3-metoxipropan-1-amina (40 mg, 0,45 mmol) y DMSO (0,5 mL). El vial se tapó y luego se calentó a 110 ºC durante 1 h en un reactor de microondas. La reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó. mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:100 a 70:30, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 100 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_6O_6S$, 716,3; m /z encontrado, 717,2 $[M+H]^+$.

[0887] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. A un vial de 20 ml se le añadió (**S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (54 mg, 0,075 mmol), THF (1,0 mL), NaOH 1 M (1,0 mL) y etanol (0,1 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h seguido del ajuste del pH entre 3 y 5. A continuación, se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (49 mg, 94%). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

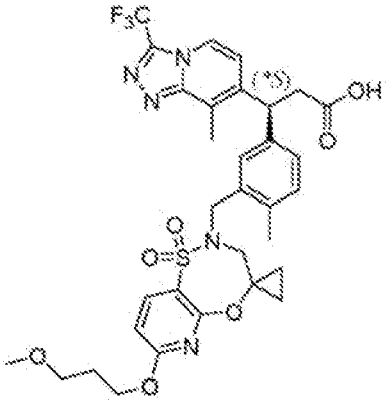
[0888] Ejemplo 108: Ácido (**S*)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0889] El compuesto del título (44 mg, 86%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó 3-(metilamino)propan-1-ol en lugar de 3-metoxipropan-1-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

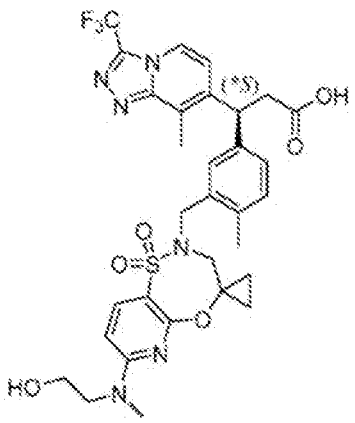
[0890] Ejemplo 109: Ácido (**S)*-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0891] Paso A: (**S)*-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*]) [1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. A un vial de presión con tapa de rosca de 9 ml en atmósfera de nitrógeno se le añadió (**S)*-3-(-3-((7'-cloro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (100 mg, 0,15 mmol, Ejemplo 100), propano-1,3-diol (27 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (103 mg, 0,32 mmol), RockPhos Pd G3 (6,3 mg, 0,007 mmol) y tolueno (1,0 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos y luego se calentó a 90°. C durante 18 h. La reacción se enfrió, se repartió entre acetato de etilo/agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos, 0:100 a 70:30, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 28%). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{38}F_3N_5O_7S$, 717,2; m/z encontrado, 718,2 $[M+H]^+$.

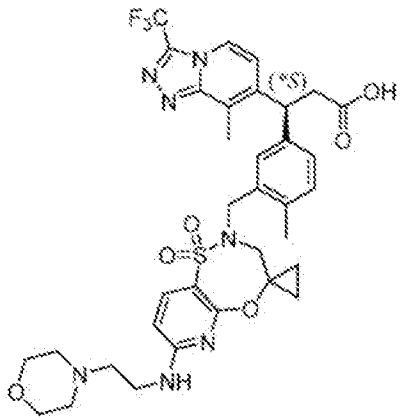
[0892] Paso B: Ácido (**S)*-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4],3-*a*]piridin-7-il)propanoico A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió (**S)*-3-(-3-((7'-((3-metoxipropoxi)-1',1).'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (30 mg, 0,042 mmol), THF (0,6 mL), NaOH 1 M (0,6 mL) y etanol (0,06 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h seguido del ajuste del pH entre 3 y 5. A continuación, se vertió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (38 mg). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_7S$, 689,2; m/z encontrado, 690,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[0893] Ejemplo 110: Ácido (**S)*-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



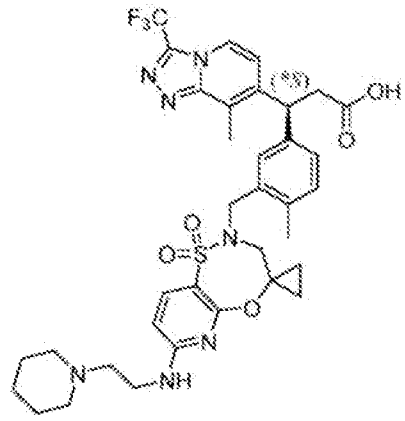
[0894] El compuesto del título (36 mg, 97%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó 2-(metilamino)etian-1-ol en lugar de 3-metoxipropan-1-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0895] Ejemplo 111: Ácido (**S*)-3-(4-metil-((7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



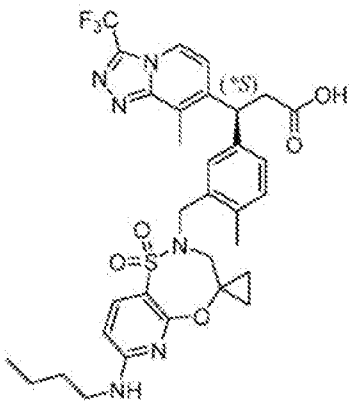
[0896] El compuesto del título (69 mg, 93%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó 2-morfolinoetan-1-amina en lugar de 3-metoxipropan-1-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_6S$, 729,2; m/z encontrado, 730,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0897] Ejemplo 112: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4[triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



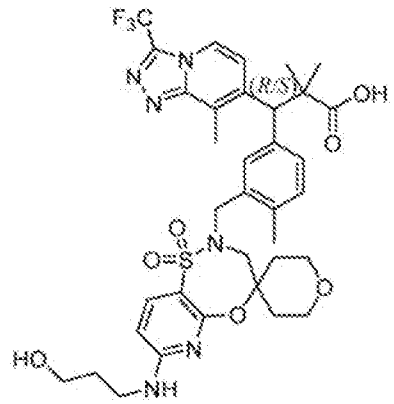
[0898] El compuesto del título (65 mg, 84%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó 2-(piperidin-1-il)etan-1-amina en lugar de 3-metoxipropan-1-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{40}F_3N_7O_5S$, 727,2; m/z encontrado, 728,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0899] Ejemplo 113: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(Butilamino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0900] El compuesto del título (35 mg, 91%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó butan-1-amina en lugar de 3-metoxipropan-1-amina en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_5S$, 672,2; m/z encontrado, 673,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[0901] Ejemplo 114: Ácido 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil1-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

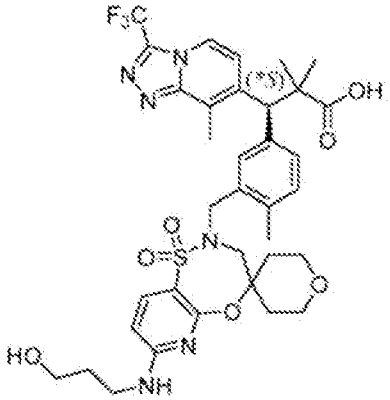


[0902] Paso A: Metil-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (133 mg, 100%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 107 donde se usó 3-aminopropan-1-ol en lugar de 3-metoxipropan-1-amina y 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H)*-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3) de etilo)-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 100) en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrada, 761,3 $[M+H]^+$.

[0903] Paso B: 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. En un vial de centelleo de 20 ml se añadió metil-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (133 mg, 0,18 mmol), LiOH (solución 2,0 M en agua, 0,6 ml, 1,2 mmol), MeOH (1,2 mL) y agua (0,6 mL). La reacción se calentó a 75 ºC durante 6 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y ajuste del pH a ~4 con HCl 2 M. A continuación, la mezcla se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg, 77%). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z encontrado, 747,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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),

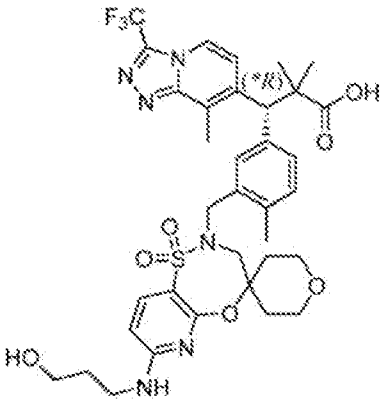
5,51 (br s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,47-4,31 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,71-3,24 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79-1,41 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 4H), 1,22-1,17 (m, 1H).

[0904] Ejemplo 115: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



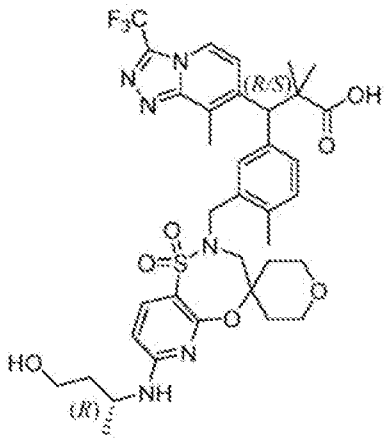
[0905] La mezcla de isómeros de 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 114) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak IC 5 µM, 250 x 21,2 mm, 65% CO_2, 35% MeOH). El primer isómero eluido (14 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z encontrado, 747,5 $[M+H]^+$.

[0906] Ejemplo 116: Ácido (**R)*-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



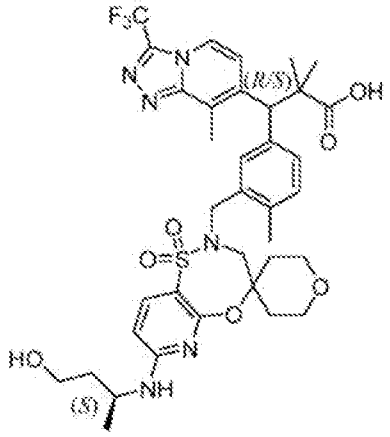
[0907] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 115) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak IC 5 µM, 250 x 21,2 mm, 65% CO_2, 35% MeOH). El segundo isómero eluido (19 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}F_3N_6O_7S$, 746,3; m/z encontrado, 747,0 $[M+H]^+$.

[0908] Ejemplo 117: Ácido 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



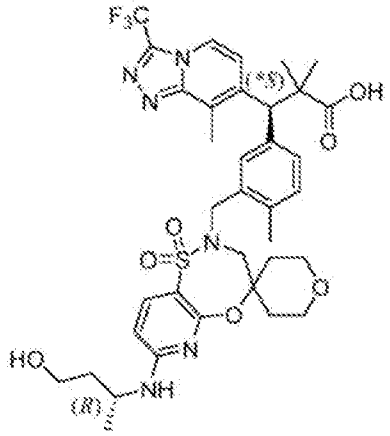
[0909] El compuesto del título (110 mg, 86%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (*R*)-3-aminobutan-1-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol y en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 0,5 H), 7,08 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 0,5 H), 7,05-6,95 (m, 1,5 H), 6,15 (dd, *J* = 11,4,8,5 Hz, 1 H), 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).

[0910] Ejemplo 118: Ácido 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



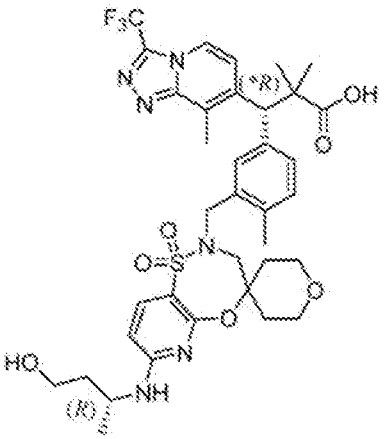
[0911] El compuesto del título (110 mg, 86%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (*S*)-3-aminobutan-1-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 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, 0,5 H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 0,5 H), 7,06-6,98 (m, 1,5 H), 6,15 (dd, *J* = 10,9, 8,6 Hz, 1 H), 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).

[0912] Ejemplo 119: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



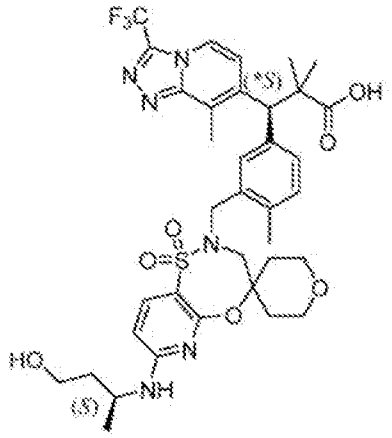
[0913] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 117) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 25*2mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH). El primer isómero eluido (31 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$.

[0914] Ejemplo 120: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



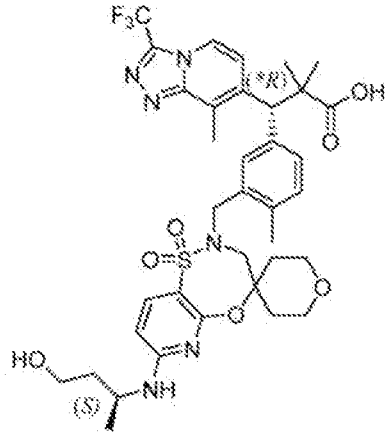
[0915] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 117) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 25*2mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH). El segundo isómero eluido (31 mg) se denominó **R:* EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$.

[0916] Ejemplo 121: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



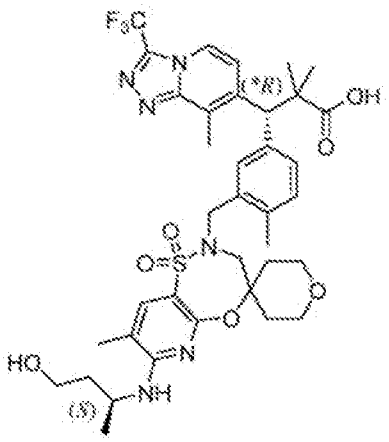
[0917] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 118) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 25*2mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH). El primer isómero eluido (36 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$.

[0918] Ejemplo 122: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



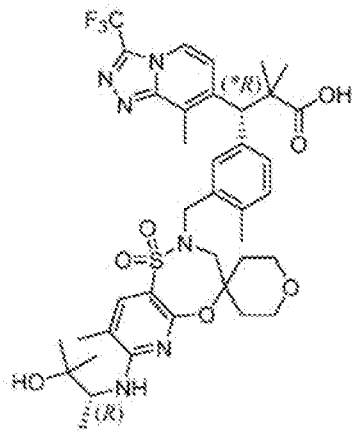
[0919] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 118) se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 25*2mm, Fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH). El segundo isómero eluido (31 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_3N_6O_7S$, 760,3; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$.

[0920] Ejemplo 123: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



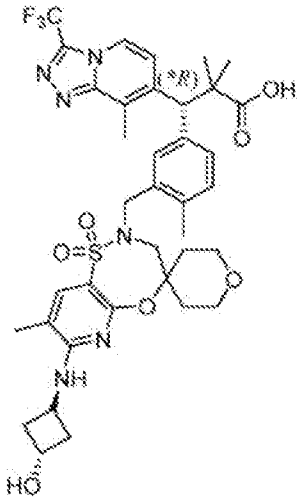
[0921] El compuesto del título (76 mg, 87%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 114 donde se usó (*S*)-3-aminobutan-1-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol y (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 36) en el Paso A EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_3N_6O_7S$, 774,3; m/z encontrada, 775,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0922] Ejemplo 124: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((*R*)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



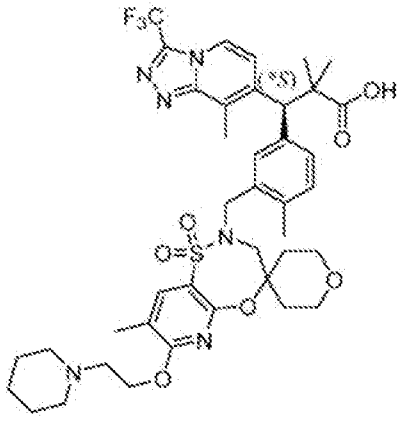
[0923] El compuesto del título (113 mg, 69%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (*R*)-3-amino-2-metilbutan-2-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A. y metil (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1' de metilo)-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 36). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{47}F_3N_6O_7S$, 788,3; m/z encontrada, 789,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[0924] Ejemplo 125: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((1s,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0925] El compuesto del título (61 mg, 50%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (1*s*,3*s*)-3-aminociclobutan-1-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A. y (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1')-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Ejemplo 36). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z encontrada, 773,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[0926] Ejemplo 126: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-((((**S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

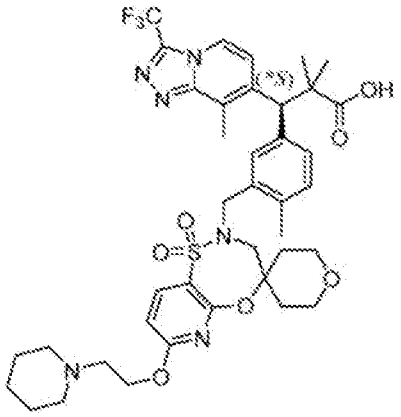


[0927] Paso A: (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperldin-1-il)etiloxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato de bencilo. El compuesto del título (130 mg, 59%) se preparó usando condiciones análogas como se describe en el Ejemplo 11 donde (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 17) se utilizó en lugar de 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 11, paso A) y 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido fue utilizado en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,19-hexahidropirido[2,3-*f*]pirolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39) en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{47}H_{55}F_3N_6O_7S$, 904,4; m/z encontrado, 905,3 $[M+H]^+$.

[0928] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperldin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il]propanoato de bencilo (85 mg, 0,09 mmol) se

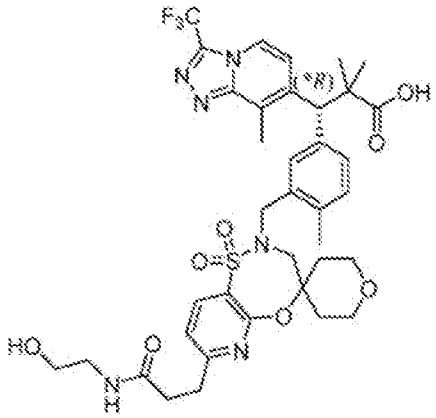
disolvió en metanol (3,0 mL) y se hizo fluir continuamente a través de un sistema de flujo de hidrogenación equipado con un 20% de $Pd(OH)_2$ en cartucho de carbón a un caudal de 1,0 ml/min y una temperatura de 50 ºC durante 20 minutos. El eluyente del sistema de flujo de hidrogenación se recogió en un vial de centelleo de 20 ml y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó en una estufa de vacío a 60 ºC durante 24 h dando el compuesto del título (30 mg, 39%). EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; m/z encontrado, 815,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[0929] Ejemplo 127: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-3-(3-((7'-((((*S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0930] El compuesto del título (130 mg, 83%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z encontrado, 801,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98-7,93 (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).

[0931] Ejemplo 128: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



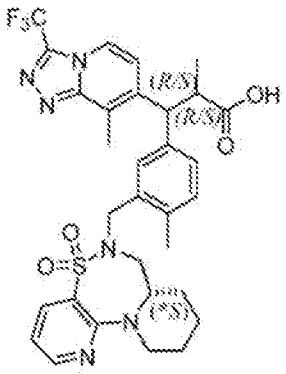
[0932] Paso A: Ácido (**R*)-3-(2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico. (**R*)-3-(3-((7'-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato de metilo (100 mg, 0,12 mmol, Intermedio 74) se añadió a un vial de centelleo de 20 ml y se disolvió en una solución 1:1 de DCM/TFA (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM/MeCN 1:1 y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este proceso se repitió dos

veces y el residuo final se secó durante la noche a 60 ºC en una estufa de vacío produciendo el compuesto del título (118 mg, 116 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$, 760,2; m/z encontrado, 761,2 $[M+H]^+$.

[0933] Paso B: (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 15 ml en atmósfera de N_2 se añadió ácido (**R)*-3-(2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dioxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico (118 mg, 0,16 mmol), DMF (2,0 mL), TEA (0,07 mL) y HATU (88 mg, 0,23 mmol). Esta mezcla se agitó durante 15 min. seguido de la adición de etanolamina (28 mg, 0,46 mmol). La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, luego se vertió en bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM, gradiente de 0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 48%). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_8S$, 802.3; m/z encontrado, 803,3 $[M+H]^+$.

[0934] Paso C: Ácido (**R)*-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidrospiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. En un centelleo de 20 ml se añadió metil (**R)*-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (60 mg, 0,07 mmol), metanol (1,0 mL), THF (1,0 mL), LiOH acuoso (0,34 ml, 2 M) y agua (0,34 mL). Esta mezcla se calentó a 40 ºC durante 24 h. A continuación, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se ajustó el pH a ~4,0 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH/DMSO 1:1 y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente, MeCN/agua con NH_4OH 20 mM, gradiente de 5:95 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 59%). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_8S$, 788,3; m/z encontrado, 789,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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* = 7,7Hz, 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).

[0935] Ejemplo 129: Ácido 3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

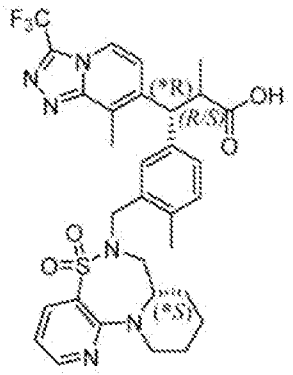


[0936] Paso A: 3-(3-((((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2'),3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. A un matraz de fondo redondo de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se le añadió 3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (475 mg, 0,72 mmol) y THF (9 mL). La mezcla se enfrió a -78 ºC seguido de la adición de LDA (0,43 ml, solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a -78 ºC, se añadió MeI (0,09 ml, 1,45 mmol) a la reacción pura. La reacción se agitó durante 1 h más a -78 ºC, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/hexanos: gradiente de 0:100 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 17%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; m/z encontrado, 671,3 $[M+H]^+$.

[0937] Paso B: Ácido 3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. En un vial de centelleo de 20 ml se añadió 3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-

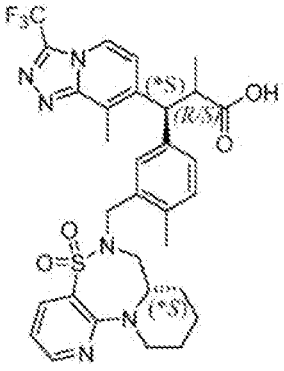
4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (165 mg, 0,25 mmol), hidróxido de sodio acuoso (1 M, 2,2 mL) y THF (2,2 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC y se agitó durante la noche. Después de enfriar, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~4 con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC (Chiralcel OD-H 5 µM, 250 x 21,2 mm, 50 % CO_2/50 % i-PrOH) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 80 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z encontrado, 643,3 $[M+H]^+$.

[0938] Ejemplo 130: Ácido (3**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



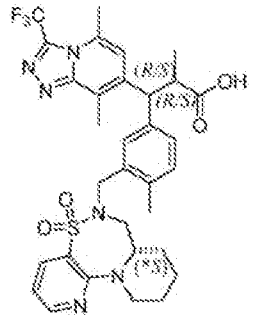
[0939] La mezcla de isómeros de ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 129) se separaron mediante SFC quiral (Chiralcel OD-H 5 µm 250 x 21,2 mm, eluyente 80 % CO_2/20 % MeOH). El primer isómero eluido (67 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z encontrado, 643,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0940] Ejemplo 131: Ácido (3**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0941] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 129) se separaron mediante SFC quiral (Chiralcel OD-H 5 µm 250 x 21,2 mm, eluyente 80% CO_2/20% MeOH). El segundo isómero eluido (43 mg) se denominó **S*: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z encontrado, 643,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0942] Ejemplo 132: Ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico.

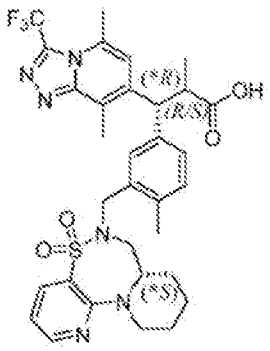


[0943] Paso A: 3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. A un matraz de fondo redondo de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se le añadió 3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido de etilo).[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (500 mg, 0,76 mmol) y THF (10 mL). La mezcla se enfrió a -78 ºC seguido de la adición de LDA (0,46 ml, solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a -78 ºC, MeI A la reacción se añadió puro (0,19 ml, 3,05 mmol). La reacción se agitó durante 1 h más a -78 ºC, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/hexanos de 0:100 a 1:1, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 29%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,3; m/z encontrado, 671,3 $[M+H]^+$.

[0944] Paso B: 3-(5,8-dimetil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo. A un matraz de fondo redondo de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se le añadió 3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,22 mmol) y THF (3,0 mL). La mezcla se enfrió a -78 ºC seguido de la adición de solución de LDA (0,13 ml, 0,26 mmol, solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) gota a gota. La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h antes de apagarse con NH_4Cl acuoso saturado y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción apagada se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/hexanos de 0:100 a 1:1, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 72%). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,3; m/z encontrado, 685,2 $[M+H]^+$.

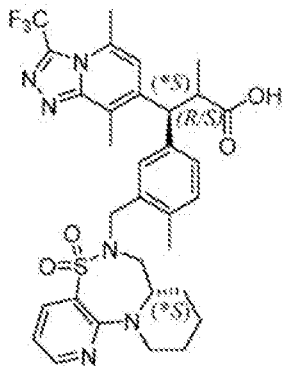
[0945] Paso C: Ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico. En un vial de 20 ml se añadió 3-(5,8-dimetil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo (110 mg, 0,16 mmol), hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1,5 mL) y THF (1,5 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC y se agitó durante la noche. Después de enfriar, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~4 con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (73 mg, 69%). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 657,2 $[M+H]^+$.

[0946] Ejemplo 133: Ácido (3*R)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico.



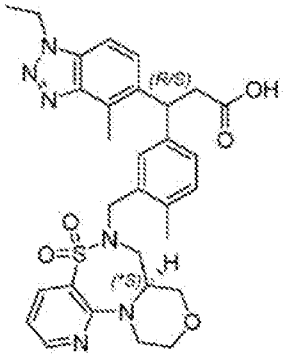
[0947] La mezcla de isómeros del ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 132) se separaron mediante SFC quiral (EA-H 2 x 25 cm, eluyente 75% CO_2/25% i-PrOH). El primer isómero eluido (26 mg) se denominó **R*: EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 657,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0948] Ejemplo 134: Ácido (3**S)*-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico.



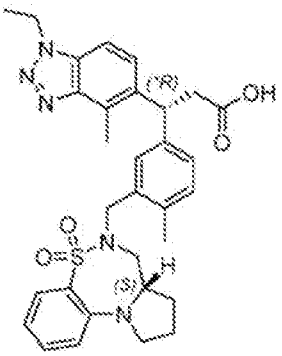
[0949] La mezcla de isómeros del ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 132) se separaron mediante SFC quiral (EA-H 2 x 25 cm, eluyente 75% CO_2/25% i-PrOH). El segundo isómero eluido (30 mg) se denominó **S:* EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 657,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0950] Ejemplo 135: Ácido (*R/S)*-3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7*a*,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoico (no reivindicado).



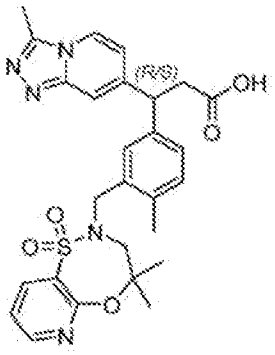
[0951] Se añadió DMF (1,5 mL) a una mezcla agitada y enfriada con hielo de (**S)*-6,7,7*a*,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 13, 79 mg, 0,31 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 42 mg, 1,05 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo (Intermedio 31, 123 mg, 0,308 mmol) se añadió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,62 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%) para proporcionar el compuesto del título (110,5 mg, rendimiento del 99%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{34}N_6O_5S$, 590,2; m/z encontrado, 591,0 $[M+H]^+$.

[0952] Ejemplo 149: Ácido (**R)*-3-[3-[(5,5-Dioxo-7a,8,9,10-tetrahidro-7H-pirrolo[2,1-d][1,2,5]benzotiadiazepin-6-il)metil]-4-metil-fenil]-3-(1-etil-4-metil-benzotriazol-5-il)propanoico.



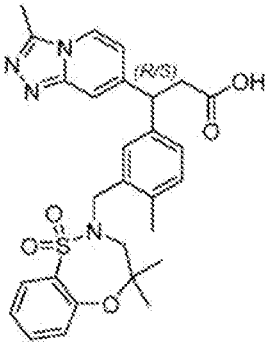
[0953] El segundo isómero eluido (13 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 148 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z encontrado, 574,2 $[M+H]^+$.

[0954] Ejemplo 160: (*R/S)*-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dlhidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,Ácido 5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0955] El compuesto del título (24 mg, rendimiento del 42%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 82) se utilizó en lugar de (**S)*-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[5,5-dióxido de 2,3-f][1,2,5]tiadiazepina y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 105) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H de etilo)-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; m/z encontrado, 536,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

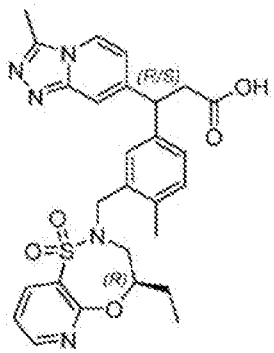
[0956] Ejemplo 161: Ácido (*R/S)*-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0957] El compuesto del título (23,6 mg, rendimiento del 41 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 en el que 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 81) se utilizó en lugar de (**S)*-6,7,7 *a,*8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 105) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_4O_5S$, 534,2; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86-7,79 (m, 2H), 7,67 (d*, J* = 7,2 Hz,

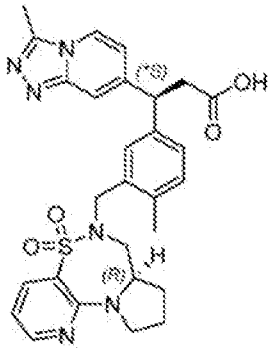
1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

[0958] Ejemplo 162: Ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dlhidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



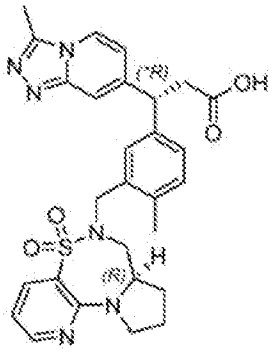
[0959] El compuesto del título (9,9 mg, rendimiento del 11%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,1,1-dióxido de 4,5]oxatiazepina (Intermedio 91) se utilizó en lugar de (**S*)-6,7,7*a*,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 105) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metilo)-1H benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,2; m/z encontrado, 536,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0960] Ejemplo 163: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



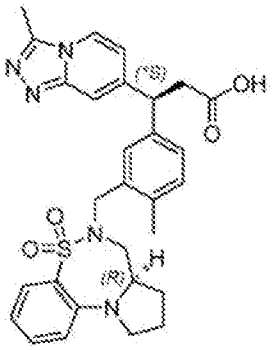
[0961] El compuesto del título (4 mg, rendimiento del 7%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 4) se utilizó en lugar de (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 105) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo, seguido de la separación de la mezcla de isómeros mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm, fase móvil: 45% CO_2, 55% EtOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; m/z encontrado, 547,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0962] Ejemplo 164: Ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



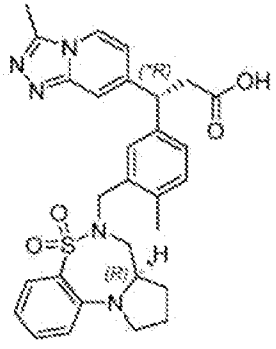
[0963] El segundo isómero eluido (4 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 163 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,2; m/z encontrado, 547,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 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).

[0964] Ejemplo 165: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0965] El compuesto del título (7 mg, rendimiento del 13%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 83) se utilizó en lugar de (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 105) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-etil)-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato, seguido de la separación de la mezcla de isómeros mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm, fase móvil: 45% CO_2, 55% EtOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; m/z encontrado, 546,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

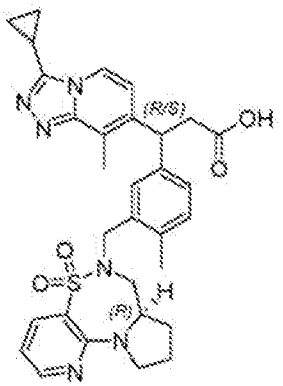
[0966] Ejemplo 166: Ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0967] El segundo isómero eluido (6 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 165 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,2; m/z encontrado, 546,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz,

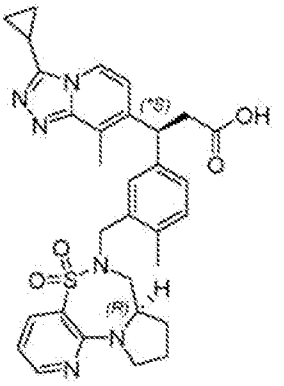
$CDCl_3$) δ 7,96-7,86 (m, 1H), 7,88-7,76 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 3H), 6,89-6,77 (m, 2H), 6,68-6,56 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,34-4,06 (m, 3H), 3,37-2,80 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,69 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H).

[0968] Ejemplo 167: Ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



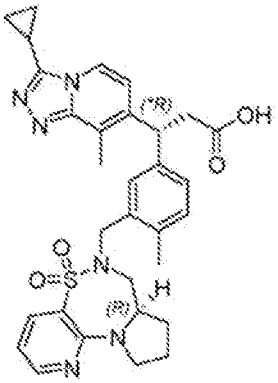
[0969] El compuesto del título (200 mg, rendimiento del 75%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 4) se utilizó en lugar de (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 106) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z encontrado, 587,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[0970] Ejemplo 168: Ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



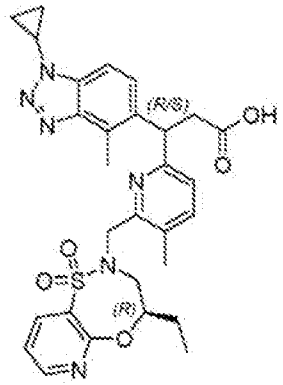
[0971] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 167) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak IA, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % MeOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (89 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z encontrado, 587,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0972] Ejemplo 169: Ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[0973] El segundo isómero eluido (85 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 168 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}N_6O_4S$, 586,2; m/z encontrado, 587,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

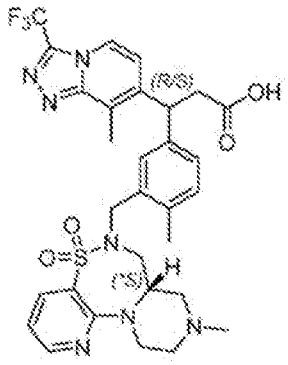
[0974] Ejemplo 174: Ácido (*R/S)*-3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)propanoico (no reivindicado).



[0975] Paso A: (*R/S)*-Etil 3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)propanoato. Una solución de etilo 3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)propanoato de metilo (Intermedio 107, 45,2 mg, 0,115 mmol), (*R)*-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina 1,1-dióxido (Intermedio 91, 33,5 mg, 0,147 mmol) y trifenilfosfina (49,8 mg, 0,19 mmol) en THF (1,8 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (46,7 mg, 0,203 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc/DCM al 0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 92 %) que contenía una impureza de óxido de trifenilfosfina y se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{36}N_6O_5S$, 604,2; m/z encontrado, 605,2 $[M+H]^+$.

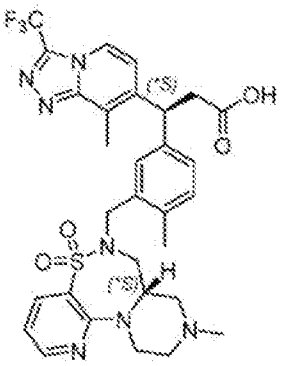
[0976] Paso B: Ácido (*R/S)*-3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)propanoico. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol) a una solución de (*R/S)*-etil 3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.-5-il)-3-(6-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)propanoato de etilo (63,5 mg, 0,105 mmol) en THF (0,5 mL). La reacción se agitó a 50 ºC durante la noche y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título (44,5 mg, rendimiento del 73%). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_5S$, 576,2; m/z encontrado, 577,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0977] Ejemplo 177: Ácido (*R/S)*-3-(4-metil-3-(((**S)*-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



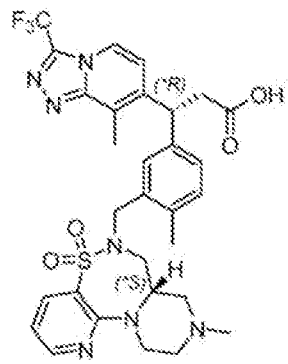
[0978] El compuesto del título (44,6 mg, rendimiento del 19,8%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (**S*)-9-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 85) se utilizó en lugar de (**S*)-6,7,7a,8,10, 5,5-dióxido de 11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 104) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metilo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0979] Ejemplo 178: Ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((*S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



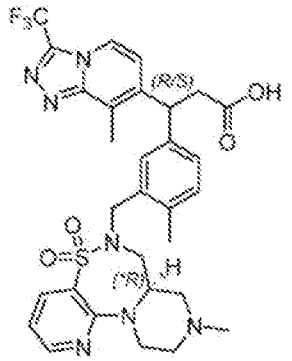
[0980] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 177) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H, fase móvil: 55% CO_2, 45% iPrOH con 0,3 % *iP* rNH_2) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (20 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0981] Ejemplo 179: Ácido (**R*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-*6H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



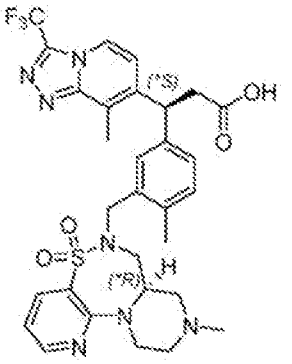
[0982] El segundo isómero eluido (21 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 178 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, *J* = 4,7, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, *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).

[0983] Ejemplo 180: Ácido (*R/S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



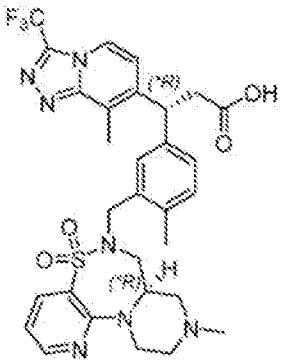
[0984] El compuesto del título (57 mg, rendimiento del 25%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde (**R)*-9-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 86) se utilizó en lugar de (**S)*-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 104) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0985] Ejemplo 181: Ácido (**S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



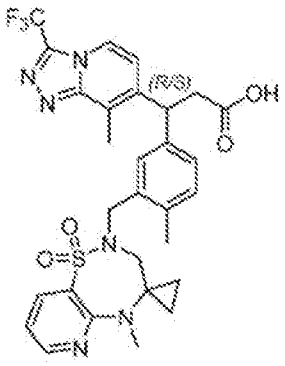
[0986] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 180) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H, fase móvil: 60% CO_2, 40% iPrOH con 0,3 % *i* $PrNH_2$) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (29 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0987] Ejemplo 182: Ácido (**R)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



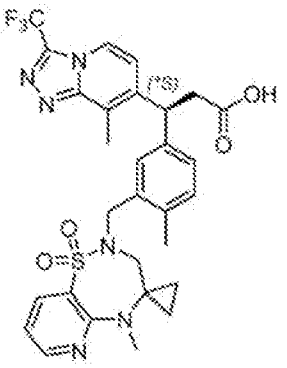
[0988] El segundo isómero eluido (25 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 181 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 644,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,48-7,43 (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).

[0989] Ejemplo 183: Ácido (*R/S)*-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0990] El compuesto del título (123 mg, rendimiento del 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 135 donde 5-metilespiro[2,3-dihidropirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina-4,1'-ciclopropano]1,1-dióxido (Intermedio 93) se usó en lugar de (**S)*-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido.[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 104) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,34-8,21 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,17 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

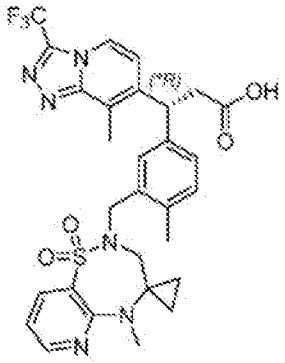
[0991] Ejemplo 184: Ácido (**S)*-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3]-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil1)-3-(8-metil1-3-(t*rifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0992] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 183) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H, fase móvil: 55 % CO_2, 45 % iPrOH) para proporcionar enantiómeros.

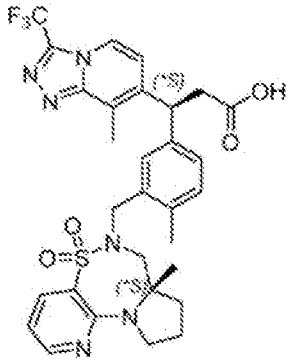
El primer isómero eluido (51 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,22 (m, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,97-6,84 (m, 2H), 4,93 (t, *J* = 7,7Hz, 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).

[0993] Ejemplo 185: Ácido (*R)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil1)-3-(8-metil1-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[0994] El segundo isómero eluido (51 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 184 se denominó (*R): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 4,93 (t, *J* = 7,7Hz, 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).

[0995] Ejemplo 186: Ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

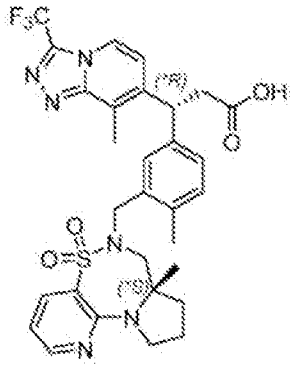


[0996] Paso A: (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una solución de (*,S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 169,2 mg, 0,402 mmol), (*S)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39, 132,3 mg, 0,522 mmol), trifenilfosfina (162,2 mg, 0,618 mmol) y DBAD (141,9 mg, 0,616 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 79%). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 657,3 $[M+H]^+$.

[0997] Paso B: Ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,96 ml, 0,96 mmol) a una solución de (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a de etilo),8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (209,5 mg, 0,319 mmol) en THF (1,6 mL) y EtOH (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 92 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* =

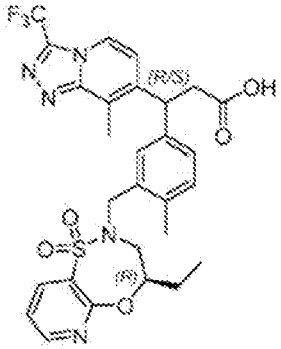
7,7Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 4H), 0,88 (s, 3H).

[0998] Ejemplo 187: Ácido (**R*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



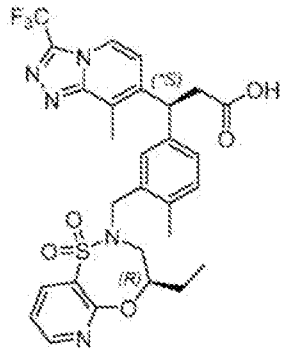
[0999] El compuesto del título (117 mg, rendimiento del 84 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3 Se usó-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 27) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/zencontrados, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1000] Ejemplo 188: Ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



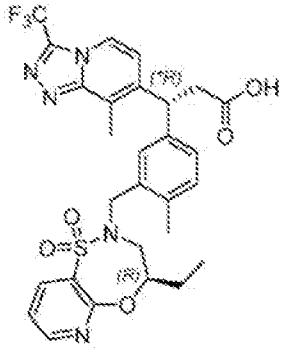
[1001] El compuesto del título (115 mg, rendimiento del 81%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,Se usó 1,1-dióxido de 5]oxatiazepina (Intermedio 91) se utilizó en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1].-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido de etilo 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 25) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato, y se usó DIAD en lugar de DBAD. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,0 $[M+H]^+$.

[1002] Ejemplo 189: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



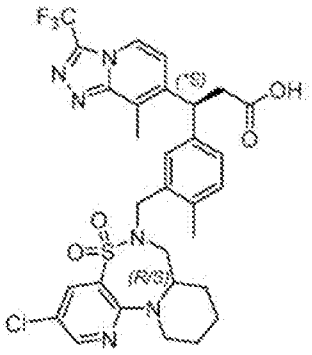
[1003] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-3-(3-(((*R)*-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 188) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H, fase móvil: 60% CO_2, 40% EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (53 mg) se denominó (**S):* EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1004] Ejemplo 190: Ácido (**R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1005] El segundo isómero eluido (55 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 189 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

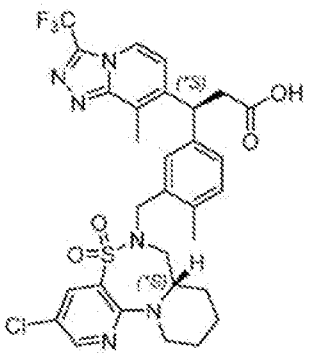
[1006] Ejemplo 191: Ácido (3**S)*-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1007] El compuesto del título (215 mg, rendimiento del 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d][1,2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido

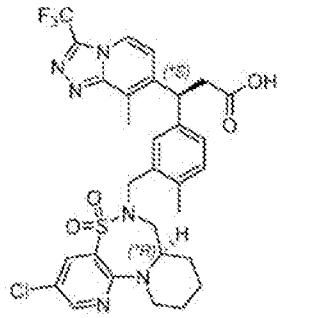
(Intermedio 95) se utilizó en lugar de (*S)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10.-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. El producto se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 662,2; m/z encontrado, 663,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1008] Ejemplo 192: Ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



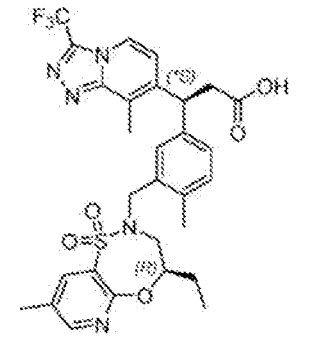
[1009] La mezcla de isómeros del ácido (3*S)-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 191) se separaron mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H, fase móvil: 80 % CO_2, 20 % EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (102 mg) se denominó (*S): RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1010] Ejemplo 193: Ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



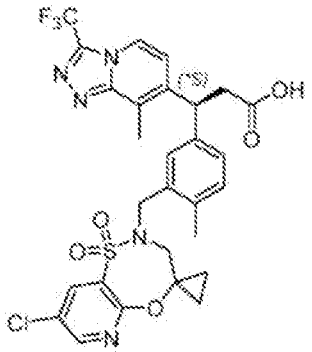
[1011] El segundo isómero eluido (110 mg) de la separación de isómeros mediante SFC quiral descrita en el Ejemplo 192 se denominó (*R): RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 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).

[1012] Ejemplo 194: Ácido (*S)-3-(3-(((*R)-4-etil-8-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



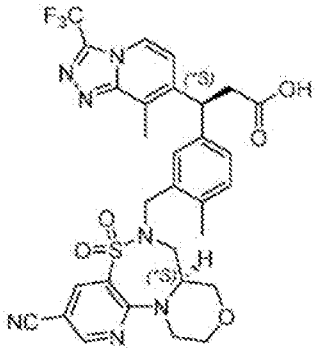
[1013] El compuesto del título (71 mg, rendimiento del 49%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (R)-4-etil-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 91) se utilizó en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1].-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Además, la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a 50 ºC y el compuesto del título se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_3N_5O_5S$, 617,2; m/z encontrado, 618,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1014] Ejemplo 195: Ácido (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



El compuesto del título (119 mg, rendimiento del 85%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 96) se utilizó en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y la reacción de hidrólisis se realizó a 50 ºC. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}ClF_3N_5O_5S$, 635,1; m/z encontrado, 636,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1015] Ejemplo 196: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



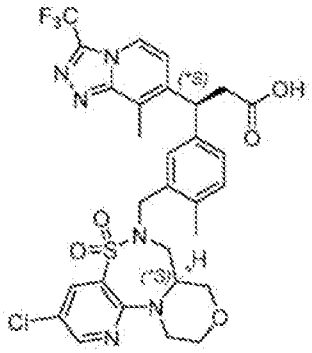
[1016] Paso A: (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (293,6 mg, rendimiento del 91%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 174, Paso A donde (**S*)-3-cloro-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 88) se utilizó en lugar de (*R*)-4-etil-3. 4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido y (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26) se utilizó en lugar de 3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}ClF_3N_6O_5S$, 692,2; m/z encontrado, 693,1 $[M+H]^+$.

[1017] Paso B: (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DMA (1,4 mL) a una mezcla de (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (195,7 mg, 0,282 mmol), cianuro de zinc (65,6 mg, 0,56 mmol), XPhos Pd G2 (22,8 mg, 0,029 mmol) y polvo de zinc (10 mg, 0,16 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto y luego la

reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se filtró la reacción y se enjuagaron los sólidos con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (164 mg, rendimiento del 85 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{32}F_3N_7O_5S$, 683,2; m/z encontrado, 684,1 $[M+H]^+$.

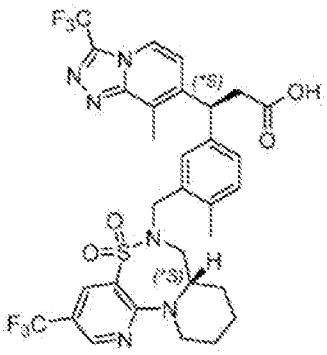
[1018] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (42 mg, 27 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186, Paso B donde (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo, la reacción de hidrólisis se realizó comenzando a una temperatura de 0 ºC con calentamiento lento hasta temperatura ambiente, y se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene 0,05% TFA). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}F_3N_7O_5S$, 655,2; m/z encontrado, 656,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1019] Ejemplo 197: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



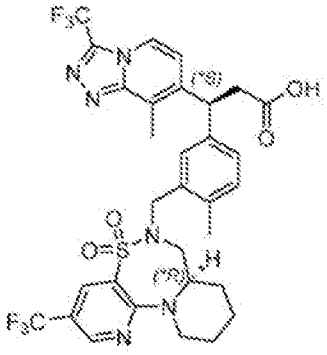
[1020] El compuesto del título (68,6 mg, 73 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186, Paso B donde (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (preparado en el Ejemplo 196, Paso A) se usó en lugar de (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O_5S$, 664,1; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1021] Ejemplo 198: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



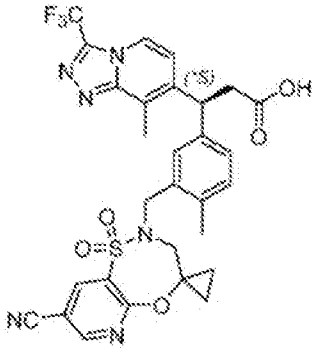
El compuesto del título (102,4 mg, rendimiento del 60%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (**S)*-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 101) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido, la reacción de hidrólisis se calentó a 50 ºC y se se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F6N_6O_4S$, 696,2; m/z encontrado, 697,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1022] Ejemplo 199: Ácido (**S)*-3-(3-(((**R)*-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1023] El compuesto del título (68,3 mg, 47 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (**R)*-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 102) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido, la reacción de hidrólisis se calentó a 50 ºC y se se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F6N_6O_4S$, 696,2; m/z encontrado, 697,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1024] Ejemplo 200: Ácido (**S)*-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



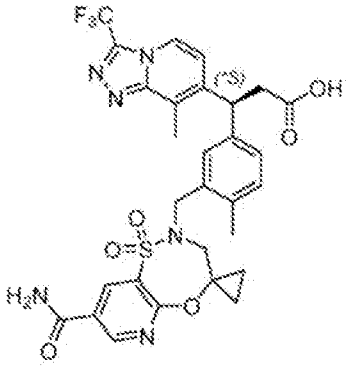
[1025] Paso A: (**S)*-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (979,6 mg, 78 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186, Paso A donde 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 96) se usó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[5,5-dióxido de 2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}QF_3N_6O_5S$, 663,1; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$.

[1026] Paso B: (**S)*-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (87,1 mg, 43 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 196, Paso B, donde se preparó (**S)*-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de (**S)*-3-(3-(((**S)*-3-

cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{29}F_3N_6O_5S$, 654,2; m/z encontrado, 655,2 $[M+H]^+$.

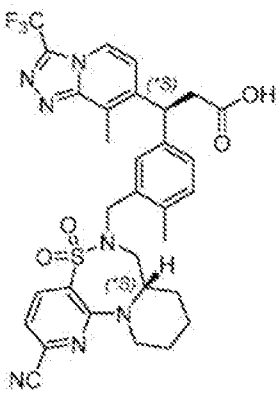
[1027] Paso C: Ácido (**S)*-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (7 mg, 8 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186, Paso B donde (**S)*-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de (**S)*-3-(4-metil-3-(((**S)*-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo, la reacción de hidrólisis se llevó a cabo durante la noche y se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{25}F_3N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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). Además del compuesto del título, ácido (**S)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico también se produjo en esta reacción y su caracterización se muestra a continuación en la descripción del Ejemplo 201.

[1028] Ejemplo 201: Ácido (**S)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



[1029] El compuesto del título (62,8 mg, rendimiento del 29 %) se produjo durante el experimento descrito en el Ejemplo 200, Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}F_3N_6O_6S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

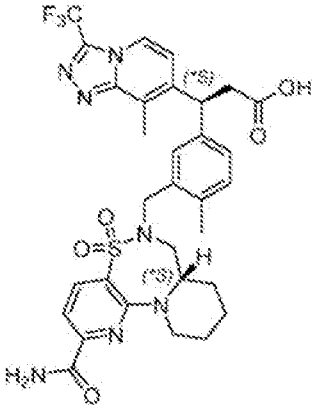
[1030] Ejemplo 202: Ácido (**S)*-3-(3-(((**S)*-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1031] El compuesto del título (22 mg, rendimiento del 7%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (**S)*-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 98) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido, la reacción de hidrólisis se realizó de 0 a 50 ºC con solo 1 ecuación de base, y el compuesto del título se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para

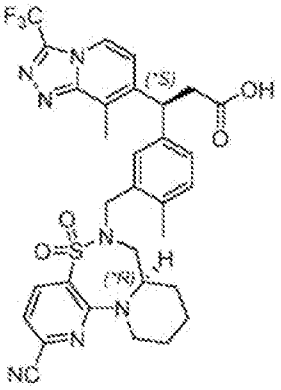
$C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z encontrado, 654,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 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).

[1032] Ejemplo 203: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



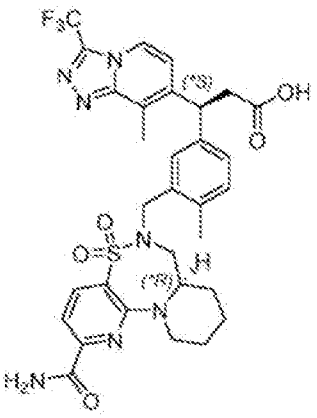
[1033] El compuesto del título (40 mg, 13 % de rendimiento) se produjo durante el experimento descrito en el Ejemplo 202, Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; m/z encontrado, 672,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 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).

[1034] Ejemplo 204: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



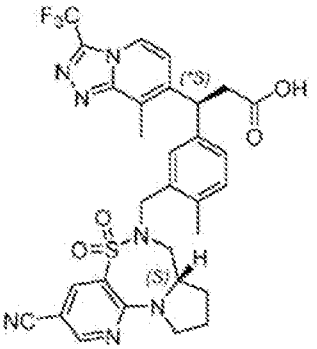
[1035] El compuesto del título (79 mg, rendimiento del 26%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (**R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-2-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 99) se utilizó en lugar de (*,S)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido, la reacción de hidrólisis se realizó de 0 a 50 ºC con solo 1 ecuación de base, y el compuesto del título se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z encontrado, 654,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1036] Ejemplo 205: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



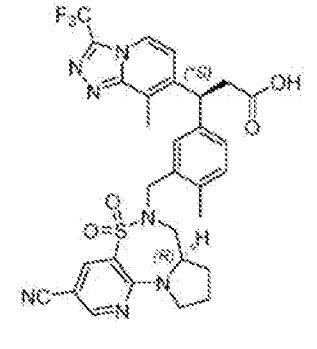
[1037] El compuesto del título (53 mg, 17 % de rendimiento) se produjo durante el experimento descrito en el Ejemplo 204, Paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_7O_5S$, 671,2; m/z encontrado, 672,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 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).

[1038] Ejemplo 206: Ácido (**S*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



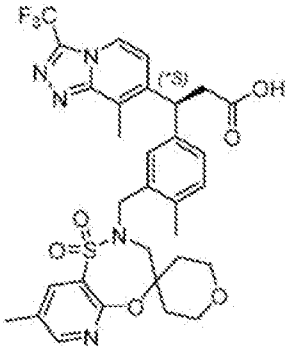
[1039] El compuesto del título (97 mg, 52 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 174 donde (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 88) se utilizó en lugar de (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido y (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 26) se utilizó en lugar de 3-(1-ciclopropil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)propanoato de etilo. Además, la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente y el compuesto del título se purificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; m/z encontrado, 640,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1040] Ejemplo 207: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1041] El compuesto del título (156 mg, 60 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 donde (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 87) se utilizó en lugar de (**S*)-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y el compuesto del título se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}F_3N_7O_4S$, 639,2; m/z encontrado, 640,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

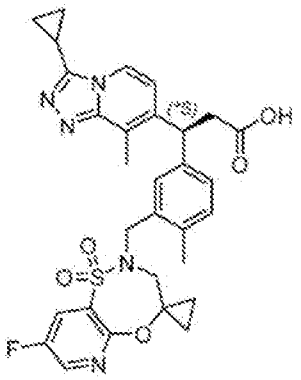
[1042] Ejemplo 208: Ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1043] Paso A: (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una solución de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 145,8 mg, 0,346 mmol), 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 153,2 mg, 0,539 mmol) y trifenilfosfina (150 mg, 0,572 mmol) en DMF (3 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (127,5 mg, 0,554 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron más trifenilfosfina (160,9 mg) y DBAD (128,2 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más trifenilfosfina (155,8 mg), DBAD (146,1 mg) y DMF (1 mL) y la reacción se agitó a 50 ºC durante la noche. Se añadieron más trifenilfosfina (257,4 mg), DBAD (256,3 mg) y THF (7 mL) y la reacción se agitó a 50 ºC durante la noche. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hex) para proporcionar el compuesto del título (263,2 mg) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,2; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$.

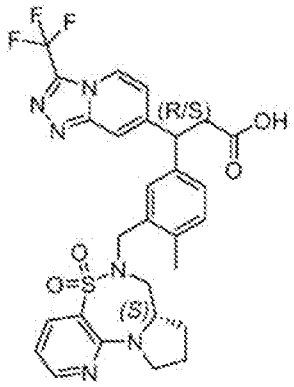
[1044] Paso B: Ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,2 ml, 1,2 mmol) a una solución de (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3) de etilo.,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (263 mg, 0,382 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla bifásica resultante se separó. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M a la capa acuosa hasta que el pH fue 3-4. A continuación, se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (72,3 mg, rendimiento del 29 %) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1045] Ejemplo 230: Ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1046] El compuesto del título (82,6 mg, rendimiento del 97 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186, donde 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (preparado en la síntesis del Intermedio 106, Paso E) se utilizó en lugar de (**S*)-*3-(*3-(hidroximetil)etil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo, 8'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] (Intermedio 80) se utilizó en lugar de (**S)*-7a-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido y la reacción de hidrólisis se realizó a 50 ºC. ºC. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}FN_5O_5S$, 591,2; m/z encontrado, 592,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1047] Ejemplo 253: 3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1048] Paso A: (*E)*-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Una mezcla que contiene 7-bromo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 110, 441 mg, 1,66 mmol), acetato de sodio (372 mg, 4,54 mmol), catalizador de Herrmann (172 mg, 0,183 mmol), acrilato de etilo (0,8 ml, 7,4 mmol) y DMA (7 mL) se colocaron en un tubo sellado y se calentaron a 150 ºC en un reactor de microondas. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. Se añadieron hexanos y la solución orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se combinó con la capa orgánica de una reacción separada a pequeña escala comenzando con 55 mg de 7-bromo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Las capas orgánicas combinadas se absorbieron en tierra de diatomeas para su purificación mediante cromatografía en columna flash (hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (407 mg, 77%). EM (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$, 285,1; m/z encontrado, 286,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1049] Paso B: 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) y $[Rh(COD)Cl]_2$ (55 mg, 0,11 mmol) a una suspensión de (E)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (283 mg, 0,992 mmol) y acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (Intermedio 20, 583 mg, 2,01 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1,5 mL). El recipiente de reacción se calentó a 95 ºC. Después de 45 minutos, se añadieron acetato de etilo, hexanos y una solución acuosa semisaturada de cloruro sódico. Se separó la mezcla bifásica. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se combinó con la capa orgánica de una reacción separada a pequeña escala comenzando con 100 mg de (E)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo. Se añadió tierra de diatomeas y la suspensión se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía flash en columna

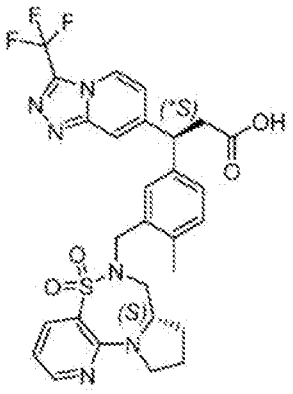
(hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (408 mg) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_4$, 449,2; m/z encontrado, 450,1 $[M+H]^+$.

[1050] Paso C: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió carbonato de potasio (304 mg, 2,2 mmol) a una solución de 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (390 mg, 0,868 mmol) en etanol (7 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo, hexanos y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se absorbió en tierra de diatomeas. La purificación por cromatografía en columna flash (hexanos-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (219 mg, 62%) en forma de una espuma amarilla. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; m/z encontrado, 408,1 $[M+H]^+$.

[1051] Paso D: 3-(3-((((*S*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,0725 ml, 0,363 mmol) a una mezcla de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,245 mmol), (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 75, 89 mg, 0,37 mmol) y trifenilfosfina (123 mg, 0,368 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron más azodicarboxilato de diisopropilo (0,0725 mL) y trifenilfosfina (100 mg). Después de 20 minutos, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y después el filtrado se absorbió en tierra de diatomeas. La purificación por cromatografía en columna flash (acetato de hexanosetilo) proporcionó el compuesto del título (137 mg, 89%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$.

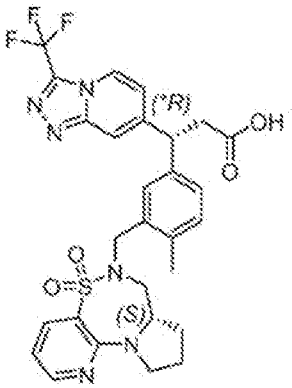
[1052] Paso E: Ácido 3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((((*S*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (137 mg, 0,218 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (0,44 ml, 0,44 mmol) y THF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH de la mezcla de reacción fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo-agua que contenía NH_4OH al 0,05%). Las fracciones puras resultantes de la HPLC básica preparativa se recogieron, se concentraron a presión reducida, se ajustaron a pH 3-4 con una solución acuosa de HCl 1 M y luego se extrajeron con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 36 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 601,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1053] Ejemplo 254: Ácido (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trlfluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



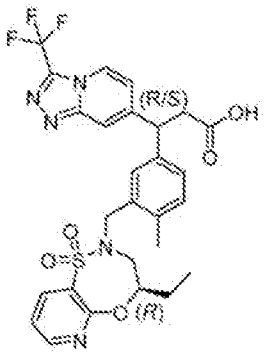
[1054] La mezcla de isómeros de ácido 3-(3-(((*S*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 253, 47 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % iPrOH) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (18 mg) se denominó *(*S)*. EM: masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 600,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1055] Ejemplo 255: Ácido (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



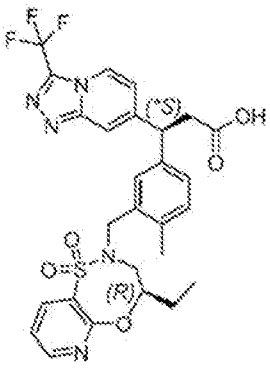
[1056] El segundo isómero eluido (20 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 254 se denominó (**R*). EM: masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 600,2 $[M]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 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).

[1057] Ejemplo 256: Ácido 3-(3-((((*R*)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



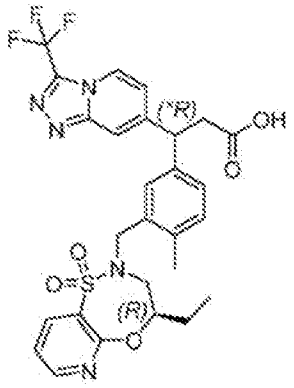
[1058] El compuesto del título (118 mg, 77%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 253 donde (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 91) se utilizó en lugar de (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][5,5-dióxido de 1,2,5]tiadiazepina en el paso D. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z encontrado, 590,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1059] Ejemplo 257: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



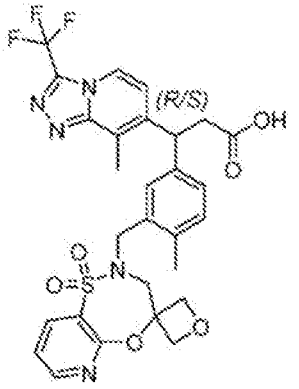
[1060] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 256) separados por SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) para producir dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (47 mg) se denominó (**S*). EM: masa calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z encontrado, 589,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1061] Ejemplo 258: Ácido (**R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



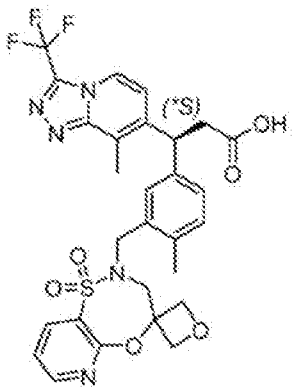
[1062] El segundo isómero eluido (47 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 257 se denominó (**R*). EM: masa calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_5O_5S$, 589,2; m/z encontrado, 589,2$[M]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57-8,53 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 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).

[1063] Ejemplo 259: Ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



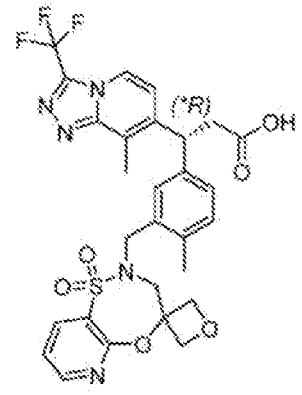
[1064] El compuesto del título (86 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 618,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1065] Ejemplo 260: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



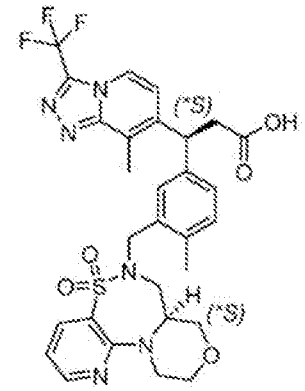
[1066] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 259, 80 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 65% CO_2, 30% iPrOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (37 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrada, 618,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1067] Ejemplo 261: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1068] El segundo isómero eluido (39 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 260 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 618,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

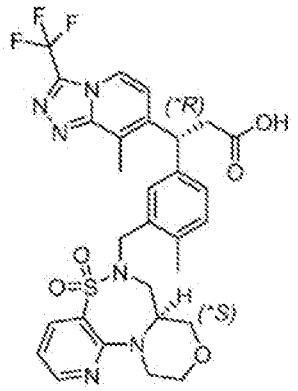
[1069] Ejemplo 262: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1070] El compuesto del título (49 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 13) se utilizó en

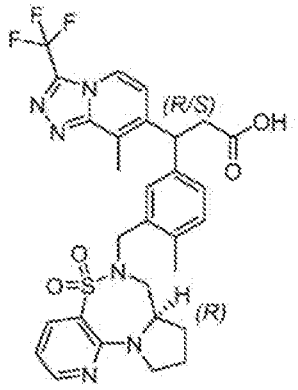
lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y las siguientes condiciones de separación quiral SFC en el Paso B: Fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 50% CO_2, 50% EtOH. El compuesto del título fue el primer isómero eluido y se denominó *(*S, *S).* EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z encontrado, 631,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1071] Ejemplo 263: Ácido (**R)*-3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



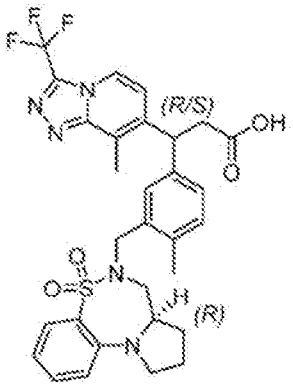
[1072] El segundo isómero eluido (45 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 262 se denominó *(*R, *S).* EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z encontrado, 631,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38-8,32 (m, 2H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,18-7,07 (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).

[1073] Ejemplo 264: Ácido 3-(3-((((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



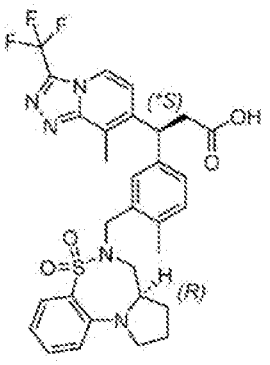
[1074] El compuesto del título (92 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 4) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1075] Ejemplo 265: 3-(3-((((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d*i*][1,2,5]tiadiazepin-6)(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



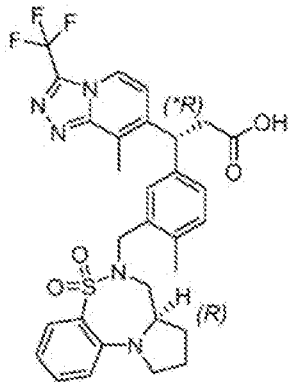
[1076] El compuesto del título (109 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidrobenzo[j]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 83) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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)).

[1077] Ejemplo 266: Ácido (* *S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



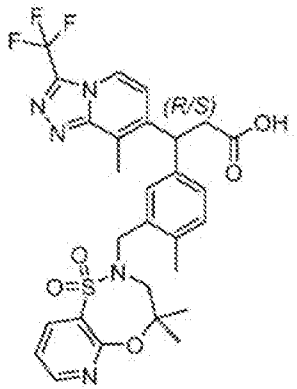
[1078] La mezcla de isómeros de ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 265, 98 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % iPrOH) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (39 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1079] Ejemplo 267: Ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



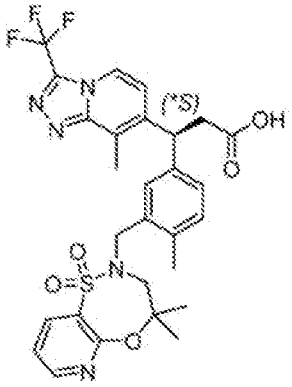
[1080] El segundo isómero eluido (38 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 266 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,49-7,42 (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).

[1081] Ejemplo 268: Ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



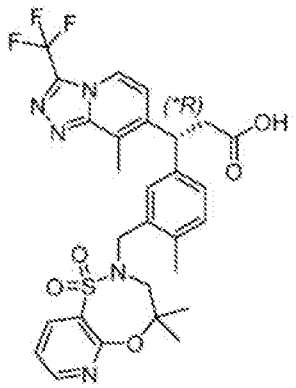
[1082] El compuesto del título (118 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina 1,1-dióxido (Intermedio 82) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido en Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1083] Ejemplo 269: Ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



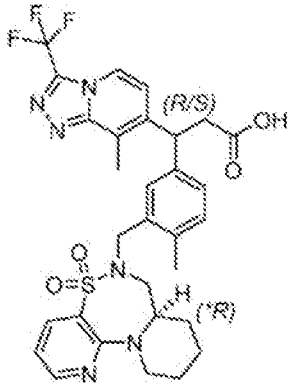
[1084] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 268, 100 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (49 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1085] Ejemplo 270: Ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



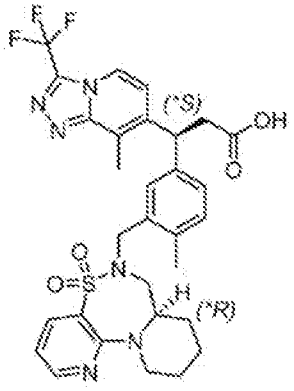
[1086] El segundo isómero eluido (48 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 269 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_5S$, 603,2; m/z encontrado, 604,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,51-8,46 (m, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1087] Ejemplo 271: Ácido 3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1088] El compuesto del título (139 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (**R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 3) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

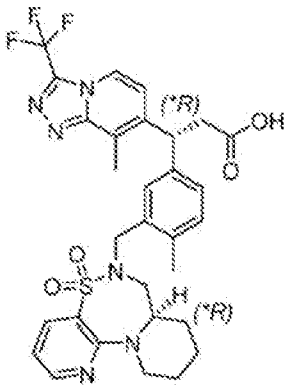
[1089] Ejemplo 272: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1090] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo

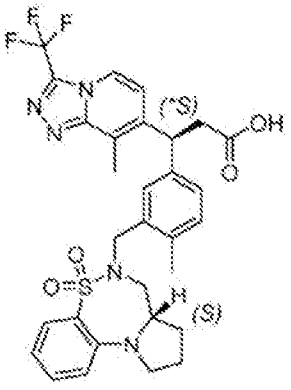
271, 121 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: IA 2 x 15 cm, fase móvil: 70 % CO_2, 30 % MeOH) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (56 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1091] Ejemplo 273: Ácido (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



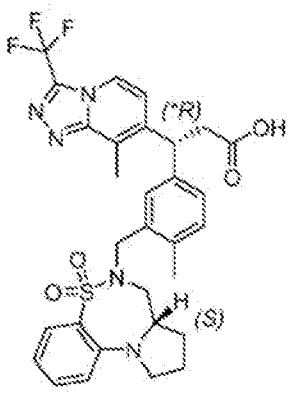
[1092] El segundo isómero eluido (55 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 272 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1093] Ejemplo 274: Ácido (*S)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



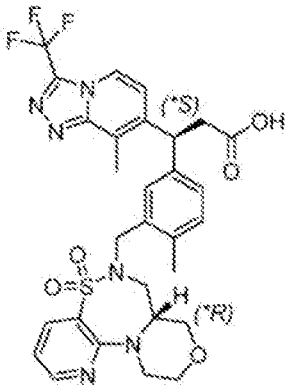
[1094] El compuesto del título (63 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (*S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 84) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y usando un SFC quiral con una fase móvil isocrática de 60% CO_2 y 40% MeOH. El primer isómero eluido se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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 coincidente con agua), 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).

[1095] Ejemplo 275: Ácido (*R)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



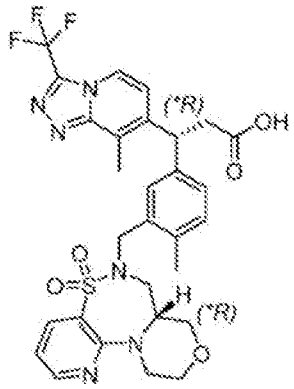
[1096] El segundo isómero eluido (62 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 274 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_4S$, 613,2; m/z encontrado, 614,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,42 (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).

[1097] Ejemplo 276: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



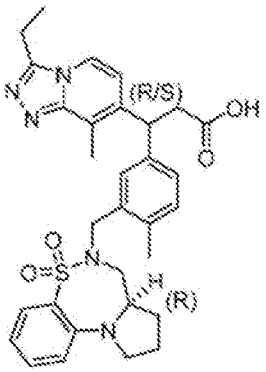
[1098] El compuesto del título (42 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (**R*)-6,7,7*a*,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 14) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y las siguientes condiciones quirales de SFC en el Paso B: fase estacionaria: Daicel Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 50% CO_2, 50% EtOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z encontrado, 631,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1099] Ejemplo 277: Ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1100] El segundo isómero eluido (62 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 276 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z encontrado, 631,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1101] Ejemplo 278: Ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



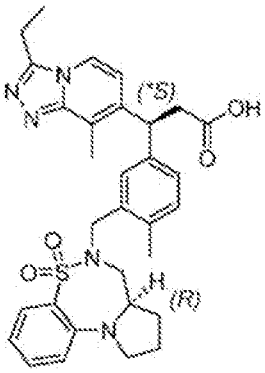
[1102] Paso A: 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una mezcla de (*E*)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)acrilato de etilo (Intermedio 112, 248 mg, 0,956 mmol), acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (intermedio 20, 834 mg, 2,87 mmol), solución acuosa de hidróxido de potasio 1 M (1,2 ml, 1,2 mmol) y $[Rh(COD)Cl]_2$ en dioxano (5,2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se absorbió sobre tierra de diatomeas para su purificación mediante cromatografía flash. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_4$, 423,2; m/z encontrado, 424,2 $[M+H]^+$.

[1103] Paso B: 3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Una mezcla de 3-(3-(acetoximetil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (279 mg, 0,659 mmol) y carbonato potásico (390 mg, 2,82 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se absorbieron en tierra de diatomeas para su purificación mediante cromatografía en columna flash (diclorometano-metanol) para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 71 %) que se llevó al siguiente paso sin caracterización adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; m/z encontrado, 382,2 $[M+H]^+$. Alternativamente, el compuesto del título también se puede preparar usando condiciones análogas a las descritas en el Paso A anterior usando ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico en lugar de acetato de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametilo)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo y trietilamina en lugar de hidróxido de potasio como base.

[1104] Paso C: 3-(3-((((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina)-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. El compuesto del título (176 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7, Paso A usando (*R*)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 83) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y usando 3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo en lugar de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3] de etilo-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{39}N_5O_4S$, 601,3; m/z encontrado, 602,3 $[M+H]^+$.

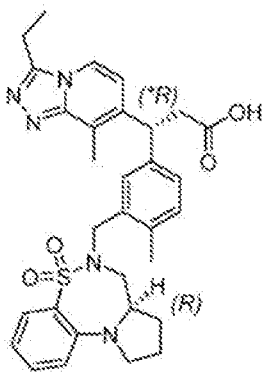
[1105] Paso D: Ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (132 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7, Paso B usando 3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2],4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en lugar de 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{35}N_5O_4S$, 573,2; m/z encontrado, 574,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1106] Ejemplo 279: Ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



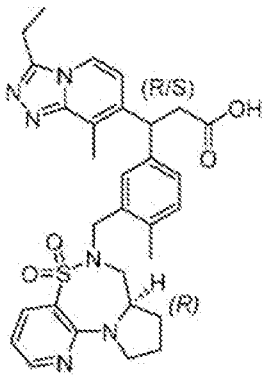
[1107] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 278, 126 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: LUX-CEL-4, 2 x 25 cm; fase móvil: 40 % metanol, 10 % acetonitrilo, 50 % CO_2) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (61 mg) se denominó (*S): RMN ^{1}H (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).

[1108] Ejemplo 280: Ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1109] El segundo isómero eluido (63 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 279 se denominó (**R*): RMN ^{1}H (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).

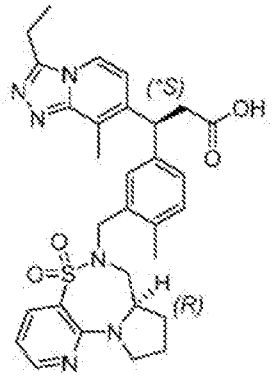
[1110] Ejemplo 281: Ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1111] El compuesto del título (50 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 278 usando (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 4) se utilizó en lugar de (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido en el Paso C. EM (ESI): masa

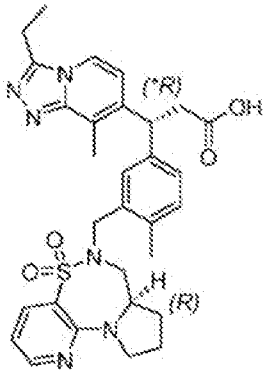
calc. para $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z encontrado, 575,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37-12,13 (s, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,40-4,12 (m, 3H), 3,68-3,55 (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).

[1112] Ejemplo 282: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



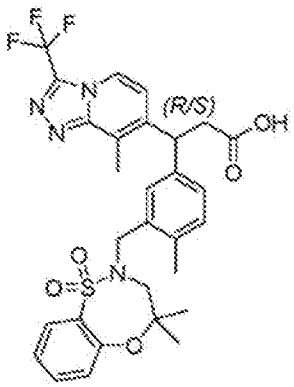
[1113] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 281, 45 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil: 50 % metanol, 50 % CO_2) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (23 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z encontrado, 575,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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);

[1114] Ejemplo 283: Ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



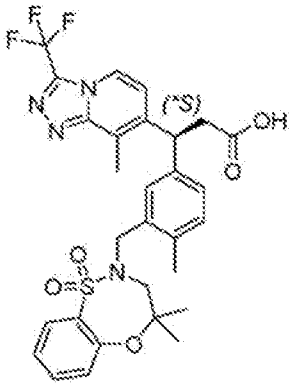
[1115] El segundo isómero eluido (22 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 282 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; m/z encontrado, 575,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,7, 1,8 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).

[1116] Ejemplo 284: 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



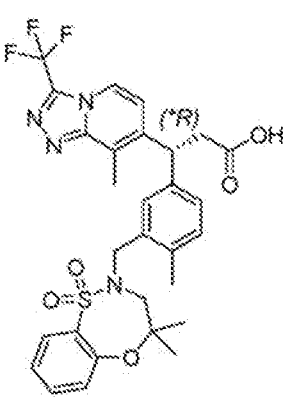
[1117] El compuesto del título (132 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando 1,1-dióxido de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatizepina. (Intermedio 81) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 603,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1118] Ejemplo 285: Ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



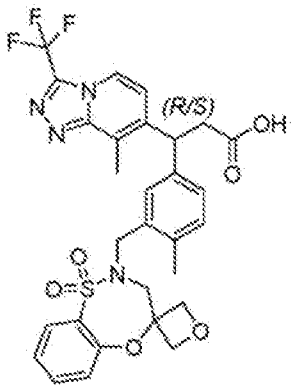
[1119] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 284, 98 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil: 45 % de etanol, 55 % de CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (39 mg) se denominó (*5): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 603,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1120] Ejemplo 286: Ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



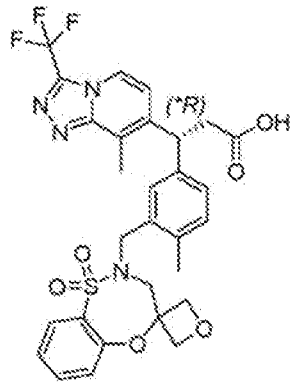
[1121] El segundo isómero eluido (43 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 285 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_4O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 603,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,7, 1,7 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).

[1122] Ejemplo 287: Ácido 3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



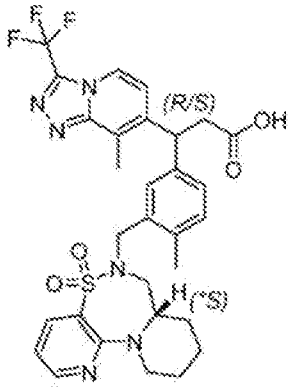
[1123] El compuesto del título (96 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetano]1,1-dióxido (Intermedio 7) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z encontrado, 617,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1124] Ejemplo 288: Ácido (**R*)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



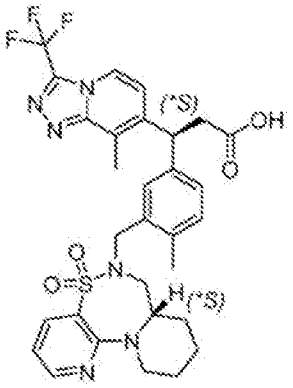
[1125] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 287, 89 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 20 mm; fase móvil: 45 % de etanol, 55 % de CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (43 mg) fue el Ejemplo 26 y se denominó (**S*). El segundo isómero eluido se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$, 616,2; m/z encontrado, 617,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1126] Ejemplo 289: 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



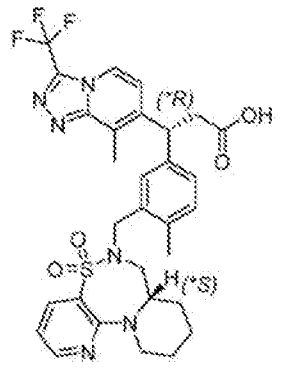
[1127] El compuesto del título (171 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (**S*)-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 2) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1128] Ejemplo 290: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



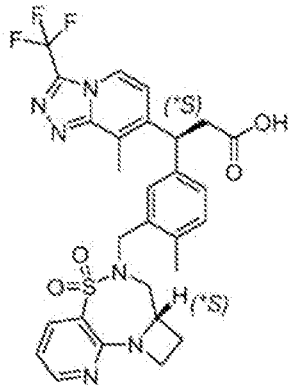
[1129] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 289, 117 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IA 2 x 25 cm; fase móvil: 40% metanol, 60% CO_2) para proporcionar dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido (54 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1130] Ejemplo 291: Ácido (**R*)-3-(3-(((*5)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



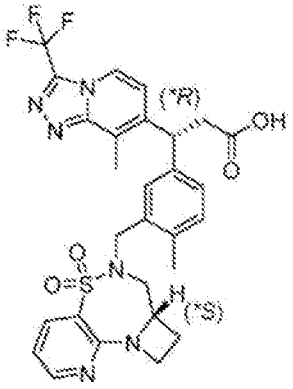
[1131] El segundo isómero eluido (59 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 290 se denominó (*R): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,2; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,00-7,95 (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).

[1132] Ejemplo 292: Ácido (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



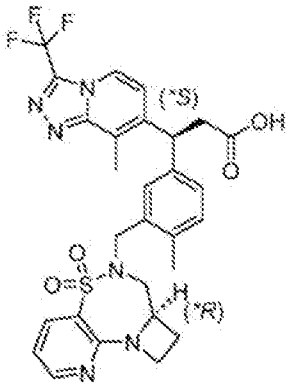
[1133] El compuesto del título (93 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 7 usando (*S)-7,7*a*,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 113) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y las siguientes condiciones quirales de SFC después del Paso B: fase estacionaria: Chiracel OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 50% CO_2, 50% EtOH) para producir dos diastereoisómeros. El primer isómero eluido se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 601,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1134] Ejemplo 293: Ácido (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



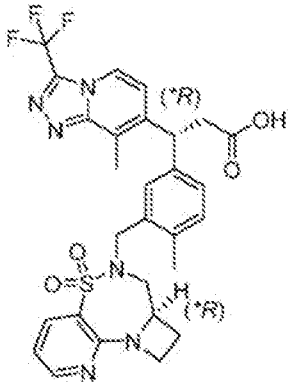
[1135] El segundo isómero eluido (94 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 292 se denominó (*R): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 601,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49-12,17 (s, 1H), 8,41-8,37 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,33-7,29 (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).

[1136] Ejemplo 294: Ácido (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



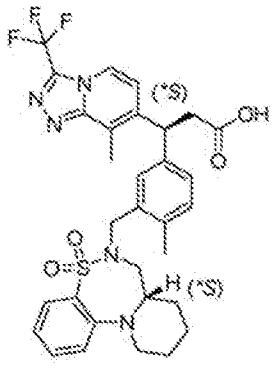
[1137] El compuesto del título (101 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**R*)-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 114) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y las condiciones quirales de SFC como se describe en el Ejemplo 292 para producir dos diastereoisómeros después del Paso B. El primer isómero eluido se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 601,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1138] Ejemplo 295: Ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



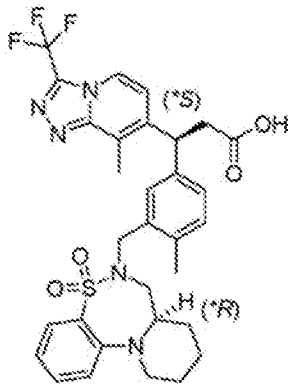
[1139] El segundo isómero eluido (103 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 294 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4S$, 600,2; m/z encontrado, 601,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 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).

[1140] Ejemplo 299: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



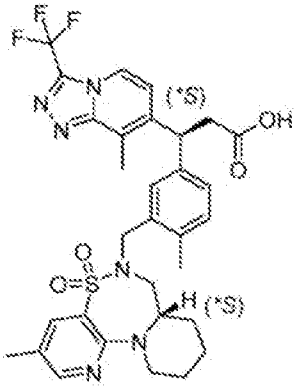
[1141] El compuesto del título (113 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 76) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; m/z encontrado, 628,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1142] Ejemplo 300: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



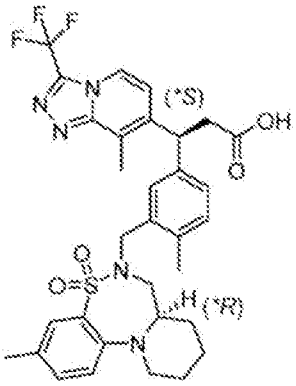
[1143] El compuesto del título (107 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[*f*]pirido[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 116) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_4S$, 627,2; m/z encontrado, 628,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1144] Ejemplo 307: Ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



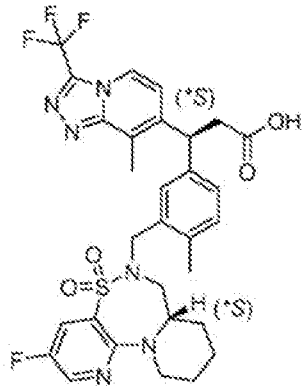
[1145] El compuesto del título (82 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**S*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 77) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z encontrado, 643,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1146] Ejemplo 308: Ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



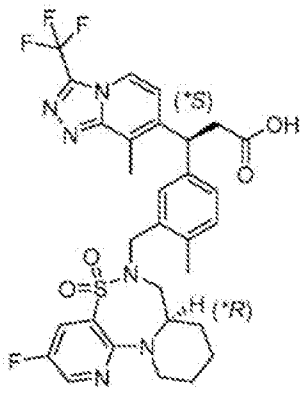
[1147] El compuesto del título (142 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**R*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 117) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A y etanol como codisolvente en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_4S$, 642,2; m/z encontrado, 643,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1148] Ejemplo 309: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



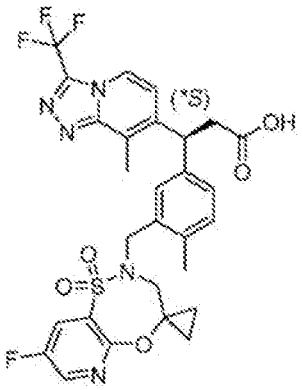
[1149] El compuesto del título (181 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (**S*)-3-fluoro-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[*2,*1].-*d* :2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 78) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; m/z encontrado, 647,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1150] Ejemplo 310: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



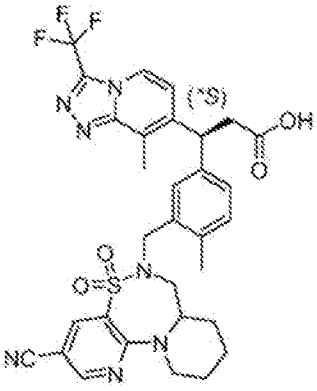
[1151] El compuesto del título (250 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando (*R)-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 79) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_4N_6O_4S$, 646,2; m/z encontrado, 647,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1152] Ejemplo 311: Ácido (*S)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



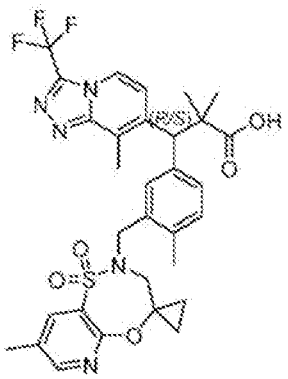
[1153] El compuesto del título (68 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando 8′-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 80) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{25}F_4N_5O_5S$, 619,2; m/z encontrado, 620,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1154] Ejemplo 312: Ácido (*S)-3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1155] El compuesto del título (934 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando 7,7*a*,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (Intermedio 9) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F_3N_7O_4S$, 653,2; m/z encontrado, 654,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

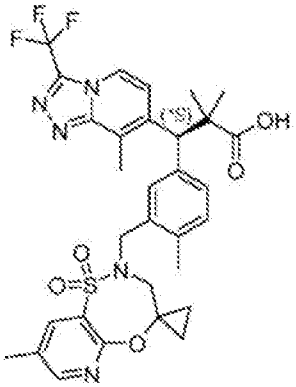
[1156] Ejemplo 313: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1157] Paso A: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (204 mg, 0,865 mmol) a una mezcla de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato (Intermedio 48, 222 mg, 0,51 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 162 mg, 0,672 mmol) y trifenilfosfina (204 mg, 0,768 mmol) en THF (6,7 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla se cargó directamente en gel de sílice para su purificación mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (352 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_5S$, 657,2; m/z encontrado, 658,2 $[M+H]^+$.

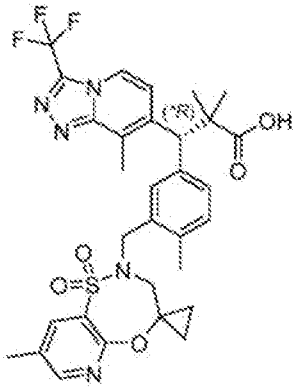
[1158] Paso B: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. 2,2-dimetil-3-[4-metil-3-[(8-metil-1,1-dioxo-espiro[3H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina-4,1'-ciclopropano]-2-il)metil]fenil]-3-[8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato de metilo (352 mg, 0,535 mmol) se disolvió en piridina (15 mL) y la mezcla se lavó con argón. Se añadió yoduro de litio (291 mg, 2,17 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC básica de fase inversa (C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 nM). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1159] Ejemplo 314: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



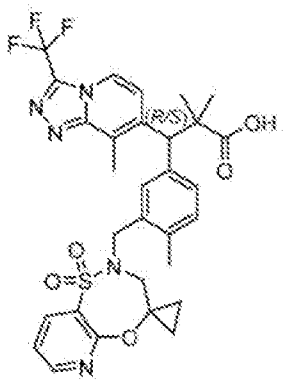
[1160] La mezcla de isómeros del ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 313, 215 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IG 5 µm 2 x 25 cm; fase móvil: etanol al 30%-DCM (4:1), 70 % CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (67 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z encontrado, 644,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1161] Ejemplo 315: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



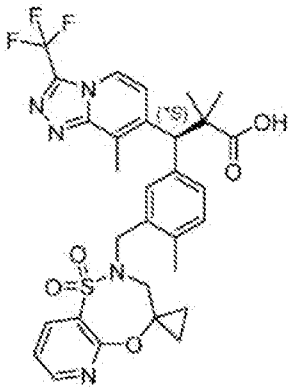
[1162] El segundo isómero eluido (70 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 314 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z encontrado, 644,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,08 (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).

[1163] Ejemplo 316: 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-ilo)propanoico.



[1164] El compuesto del título (157 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 61 usando 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 5) se utilizó en lugar de 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el paso A. RMN ^1H (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).

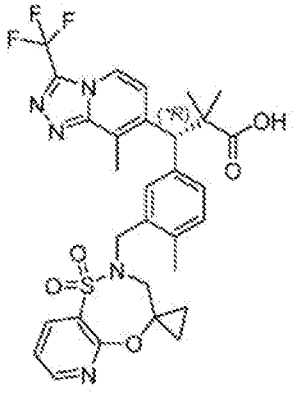
[1165] Ejemplo 317: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1166] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo

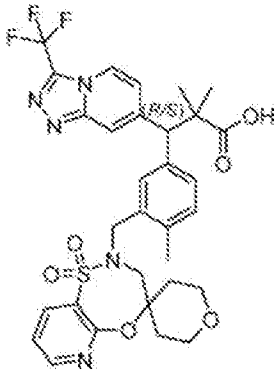
316, 150 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IG 5 µm 2 x 25 cm; fase móvil: 30% etanol-DCM (4:1), 70% CO_2) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (22 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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), 4,28-1,14 (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).

[1167] Ejemplo 318: Ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1168] El segundo isómero eluido (22 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 317 se denominó (*R): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1169] Ejemplo 319: Ácido 3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

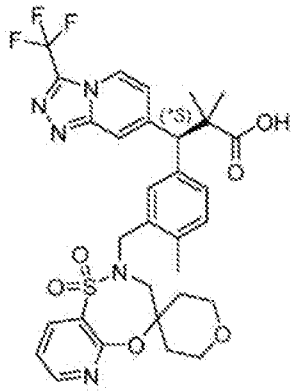


[1170] Paso A: 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió una solución al 25 % de metóxido de sodio en metanol (1 mL) a una solución de 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((pivaloiloxi)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 122, 438 mg, 0,866 mmol) en metanol (2 mL). Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$.

[1171] Paso B: Ácido 3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (150 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo en lugar de (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato y 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

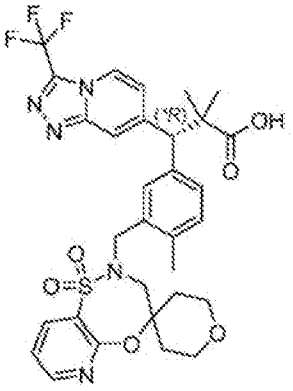
Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,63-3,33 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,42 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 6H).

[1172] Ejemplo 320: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



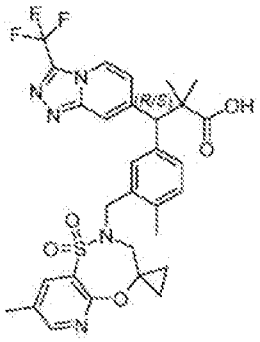
[1173] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 319, 146 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 2 x 25 cm; fase móvil: 45 % de etanol, 55 % de CO_2) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (63 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1174] Ejemplo 321: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



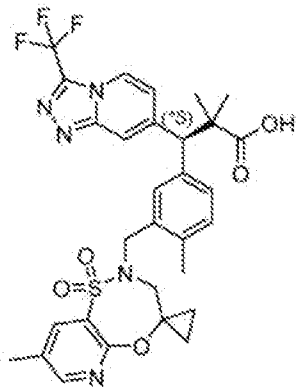
[1175] El segundo isómero eluido (61 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 320 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,2 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).

[1176] Ejemplo 322: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



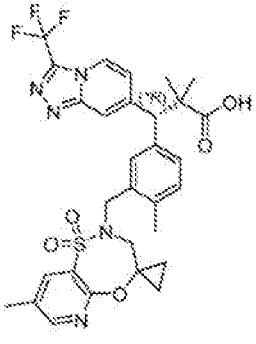
[1177] El compuesto del título (186 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 26 usando 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Ejemplo 319, Paso A) se utilizó en lugar de (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato y 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6) se utilizó en lugar de 2,3-dihidroespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1178] Ejemplo 323: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



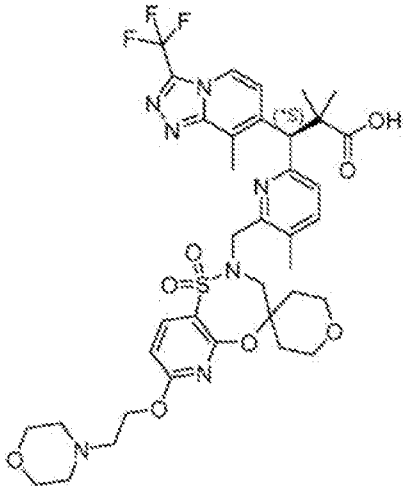
[1179] La mezcla de isómeros del ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 322, 75 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 2 x 25 cm; fase móvil: 40 % de etanol, 60 % de CO_2) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (35 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1180] Ejemplo 324: Ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1181] El segundo isómero eluido (31 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 323 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

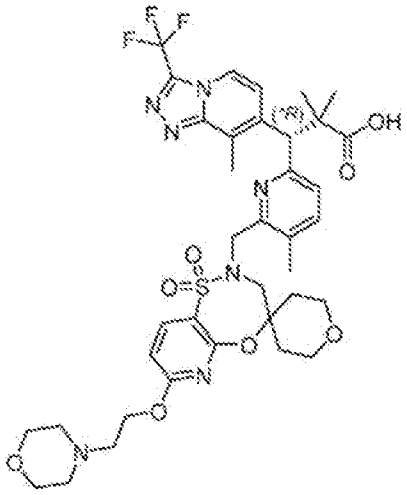
[1182] Ejemplo 325: Ácido (*,S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1183] Paso A: Ácido 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metilo-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. El compuesto del título (90 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 38 usando 7'-(2-morfolinoetoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 146) se utilizó en lugar de 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso D.

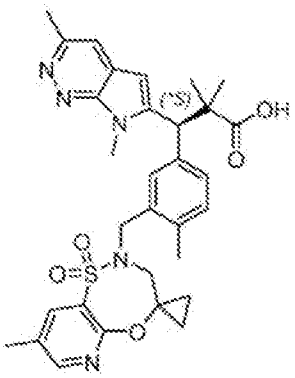
[1184] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico (85 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 2 x 25 cm; fase móvil: 20 % de etanol con 0,1 % de hidróxido de amonio, 80 % de CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (39 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; m/z encontrado, 804,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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 coincidente con cloroformo), 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 coincidente con agua), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

[1185] Ejemplo 326: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1186] El segundo isómero eluido (40 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 325 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{44}F_3N_7O_8S$, 803,3; m/z encontrado, 804,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1187] Ejemplo 330: Ácido (*,S)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-c]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (no reivindicado).



[1188] Paso A: (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)metanol. 3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-c]piridazina-6-carbaldehído (Intermedio 149, 1,0 g, 5,7 mmol), *terc*-butildimetil((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)silano (Intermedio 43, 3,1 g, 8,6 mmol), P(1-nap)$_3$ (942 mg, 2,28 mmol), K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se trató con $PdCl_2$ (202 mg, 1,14 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 minutos y luego se calentó a 110 ºC durante 16 horas antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La porción acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 2:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, rendimiento del 50%). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{33}N_3O_2Si$ 411,23; m/z encontrado, 412,2 $[M+H]^+$.

[1189] Paso B: 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-c]piridazin-6-(il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió 2,2,2-tricloroacetonitrilo (0,37 ml, 3,7 mmol) a una solución de (3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)metanol (1,0 g, 2,4 mmol), DBU (36 µl, 0,24 mmol) y DCE (20 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de tratar con ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (1,69 g, 9,70 mmol) y $TiCl_4$ (1 M en diclorometano, 3,64 mmol). ml, 3,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de apagarse con $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 mL) y extraerse con diclorometano (60 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 0:1, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, rendimiento del 41%). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{41}N_3O_3Si$ 495,29; m/z encontrado, 496,3 $[M+H]^+$.

[1190] Paso C: 3-(3,7-dimetil-77-pirrolo[2,3-c]piridazin-6-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió TBAF (1 M en THF, 2,2 ml, 2,2 mmol) a una solución de 3-(3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-6-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (550 mg, 1,11 mmol) y THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de apagarse con H_2O (50 mL) y extraerse con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 a 0:1, elución en gradiente, luego diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 71 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{27}N_3O_3$ 381,21; m/z encontrado, 382,2 $[M+H]^+$.

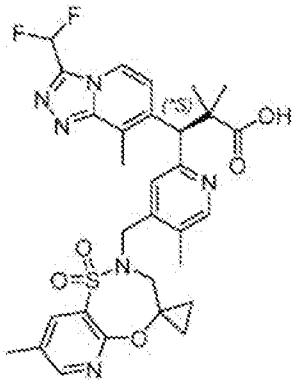
[1191] Paso D: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3-c*]piridazin-6-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió $SOCl_2$ (0,57 ml, 7,8 mmol) a una solución de metil 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3-c*]piridazin-6-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato (300 mg, 0,786 mmol) y diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (320 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 399,17; m/z encontrado, 400,2 $[M+H]^+$.

[1192] Paso E: 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (320 mg, 0,8 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 6, 192 mg, 0,799 mmol), K_2CO_3 (332 mg, 2,40 mmol) y CH_3CN (10 mL) a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se calentó se añadieron a 80 ºC durante 16 horas antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 0:1, elución en gradiente, luego diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 68%) que se usó sin mayor purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{37}N_5O_5S$ 603,25; m/z encontrado, 604,3 $[M+H]^+$.

[1193] Paso F: 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-c]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (271 mg, 6,46 mmol) a una solución de metil 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[*2,3*-e]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (390 mg, 0,646 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 75 ºC durante 2 horas antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH = 6-7con HCl 1 N y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg, 73 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{35}N_5O_5S$ 589,24; m/z encontrado, 590,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1194] Paso G: Ácido (**S*)-3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. La mezcla de isómeros de ácido 3-(3,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250 mm x 30 mm, 5 µm, fase móvil: 35 % a 35 % (v/v) de CO_2 supercrítico en *i*-PrOH y H_2O con 0,1 % de NH_3) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (89,6 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{35}N_5O_5S$ 589,24; m/z encontrado, 590,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1195] Ejemplo 332: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-*il*)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1196] Paso A: (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (1,3 M en THF, 30 ml, 39 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml que contenía una solución de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 148, 10,0 g, 32,4 mmol) y THF (120 mL) que se había enfriado a -10 ºC. Esta mezcla se agitó a -10 ºC durante 1 hora antes de añadir una solución de 4-(((*terc* butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 147, 9,5 g, 36 mmol) y THF (30 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, calentándose gradualmente hasta temperatura ambiente, después se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 0:1, elución en gradiente) para dar el compuesto del título (7,5 g, rendimiento del 45%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$; 448,21 m/z encontrado, 449,5 $[M+H]^+$.

[1197] Paso B: 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (1,1 ml, 15 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía una solución de (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (6,0 g, 12 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (6,8 ml, 29 mmol) y diclorometano (80 mL) que se había enfriado a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 40 minutos, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (5 g, rendimiento del 86%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OSi$; 466,18 m/z encontrado, 467,4 $[M+H]^+$.

[1198] Paso C: 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió $InBr_3$ (1,9 g, 5,4 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía una solución de 7-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (5,0 g, 11 mmol), ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (Intermedio 271, 23,0 g, 106 mmol) y diclorometano (80 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. La mezcla se trató adicionalmente con ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (15 g, 69 mmol) e $InBr_3$ (1,0 g, 2,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas, después se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, rendimiento del 12%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3Si$ 574,32; m/z encontrado, 575,2 $[M+H]^+$.

[1199] Paso D: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió TBAF (1 M en THF, 2,7 ml, 2,7 mmol) a un matraz de fondo redondo de 30 ml que contenía una solución de 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridina-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (900 mg, 1,33 mmol) y THF (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (450 mg, 71 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,23; m/z encontrado, 461,1 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, terc-butil 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato se describe en la preparación del Intermedio 191.

[1200] Paso E: *terc*-butilo 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato. Se añadió $SOCl_2$ (0,4 ml, 6 mmol) a una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-7-il)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (450 mg, 0,977 mmol) y diclorometano (8 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (480 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$ 478,19; m/z encontrado, 479,1 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo, se describe en la preparación del Intermedio 192.

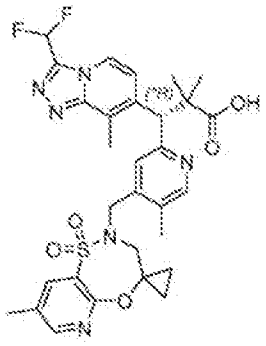
[1201] Paso F: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (200 mg, 0,42 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 90 mg, 0,38 mmol), K_2CO_3 (290 mg, 2,10 mmol) y CH_3CN (8 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 30 ml. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 84%), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{40}F_2N_6O_5S$ 682,27; m/z encontrado, 683,1 $[M+H]^+$.

[1202] Paso G: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 mL) a una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo (260 mg, 0,38 mmol), 1,4-dioxano (5 mL) y 3 gotas de MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se añadió HCl 4 N adicional en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$ 640,23; m/z encontrado, 641,2 $[M+H]^+$.

[1203] Paso H: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo-4-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (120 mg, 2,86 mmol) a una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (300 mg, 0,468 mmol) y 1,4-dioxano: H_2O (1:1, 8 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 4 horas y luego el pH se ajustó a pH = 6 usando HCl 1 N. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y luego se purificó mediante HPLC ácida preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 x 40 mm x 10 mm, fase móvil: 35 % a 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,2 % de HCOOH). para dar el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 54%). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z encontrado, 627,1 $[M+H]^+$.

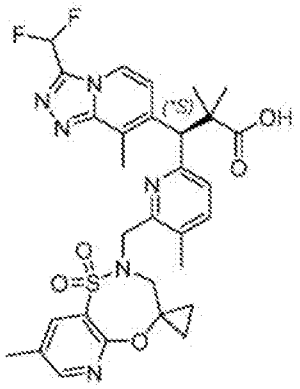
[1204] Paso I: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AS-H 250 mm x 30 mm, 5 µm, fase móvil: 30 % a 30 % (v/v) de CO_2 supercrítico en EtOH y H_2O con NH_3 al 0,1%) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (47,5 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z encontrado, 627,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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)).

[1205] Ejemplo 333: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1206] El segundo isómero eluido (45,5 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 332 se denominó (*R): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,21; m/z encontrado, 627,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1207] Ejemplo 334: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1208] Paso A: (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (1,3 M en THF, 25,4 ml, 33,0 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml que contenía una solución a 0 ºC de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermedio 148, 6,8 g, 22 mmol) y THF (80 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora, luego se añadió una solución de 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (Intermedio 57, 6,1 g, 23 mmol) y THF (20 mL). Se añadió gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente, después se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 20 mL) y el sólido se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 5 mL x 3) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,3 g, rendimiento del 42%). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 2:3) para dar un segundo lote del compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 5%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$ 448,2; m/z encontrado, 449,2 $[M+H]^+$.

[1209] Paso B: 7-((6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. $SOCl_2$ (0,57 ml, 7,8 mmol) se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución a 0 ºC de (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (2,7 g, 6,0 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (3,4 ml, 15 mmol), y diclorometano (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 40 minutos, luego el pH de la solución se ajustó a pH = 8-9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 73%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$ 466,2; m/z encontrado, 467,2 $[M+H]^+$.

[1210] Paso C: 3-(6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió $InBr_3$ (228 mg, 0,643 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución de 7-((6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (1,0 g, 2,1 mmol), ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-ilo)oxi)trimetilsilano (1,87 g, 10,7 mmol) y diclorometano (30 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 3:1) para dar el compuesto del título (460 mg, rendimiento 37%). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{38}F_2N_4O_3Si$ 532,3; m/z encontrado, 533,3 $[M+H]^+$.

[1211] Paso D: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió TBAF (1 M en THF, 1,74 ml, 1,74 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución de 3-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (460 mg, 0,86 mmol) y THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30

mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (330 mg, rendimiento del 81%). EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$ 418,2; m/z encontrado, 419,2 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo se describe en la preparación del Intermedio 195.

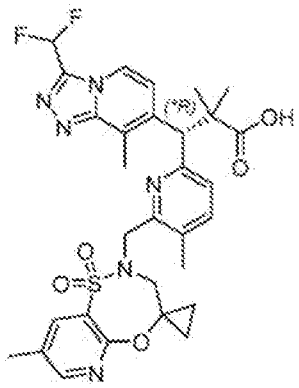
[1212] Paso E: 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Se añadió $SOCl_2$ (0,17 ml, 2,3 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (330 mg, 0,79 mmol) y diclorometano (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_2$ 436,2; m/z encontrado, 437,2 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo se describe en la preparación del Intermedio 196.

[1213] Paso F: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (300 mg, 0,69 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 168 mg, 0,699 mmol), K_2CO_3 (384 mg, 2,78 mmol) y CH_3CN (10 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 4 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$ 640,2; m/z encontrado, 642,4 $[M+H]^+$.

[1214] Paso G: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. (3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo) (480 mg, 0,65 mmol), NaOH (130 mg, 3,25 mmol), 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (3 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (10 mL), se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (columna DuraShell de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: CH_3CN del 32 % al 62 % (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,2 %) para dar el compuesto del título (160 mg, 39% de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z encontrado, 627,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

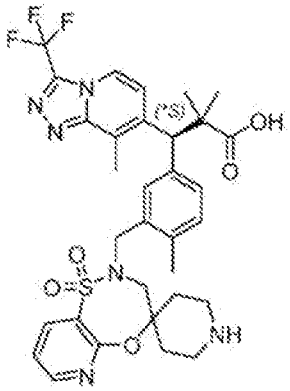
[1215] Paso F: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250 mm x 30 mm x 5 µm, fase móvil: 40% a 40% (v/v) de CO_2 supercrítico en EtOH y H_2O con NH_3 al 0,1%) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (76,4 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z encontrado, 627,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1216] Ejemplo 335: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1217] El segundo isómero eluido (71,9 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 334 se denominó (*R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_5S$ 626,2; m/z encontrado, 627,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1218] Ejemplo 336: Ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1219] Paso A: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. Se añadió $SOCl_2$ (1,85 ml, 25,5 mmol) a 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71, 4.3 g, 8,4 mmol) y diclorometano (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con otro lote del mismo compuesto y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,2 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_2$ 529,2; m/z encontrado, 530,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1220] Paso B: 2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3]-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de terc-butilo. 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de bencilo (600 mg, 1,13 mmol), 2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de 1',1'-dióxido terc-butilo (Intermedio 150, 418 mg, 1,13 mmol), K_2CO_3 (630 mg, 4,56 mmol) y CH_3CN (10 mL) se añadieron a un tubo de 30 ml. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 6 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (950 mg, 92 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{44}H_{49}F_3N_6O_7S$ 862,31; m/z encontrado, 863,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 4,9, 7,7Hz, 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).

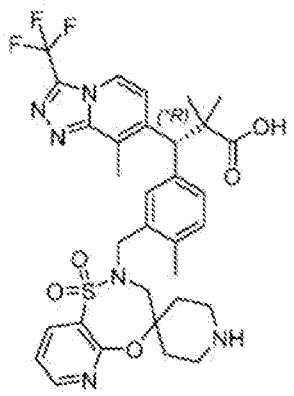
[1221] Paso C: Ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dioxidespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. (2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-2',3'-

dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de terc-butilo) (950 mg, 1,10 mmol), MeOH (20 mL) y Pd/C húmedo (100 mg, 5% en peso) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2 (15 psi, globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, tal como Celite®, y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (850 mg, 92 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z encontrado, 773,2 $[M+H]^+$.

[1222] Paso D: Ácido (**S*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4],5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 30 mm, 5 µm, fase móvil: 45 % a 45 % (v/v) de CO_2 supercrítico en EtOH y H_2O con 0,1%NH_3) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (330 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z encontrado, 773,4 $[M+H]^+$.

[1223] Paso E: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. ((**S*)-3-(3-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico) (310 mg, 0,401 mmol), HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante SFC quiral (columna DAICEL CHIRALCEL OD-H de 250 mm x 30 mm x 5 µm, fase móvil: 30 % a 30 % (v/v) de EtOH y H_2O con 0,1 % de NH_3) para dar el compuesto del título (50,3 mg, rendimiento del 18%). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 672,23; m/z encontrado, 673,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

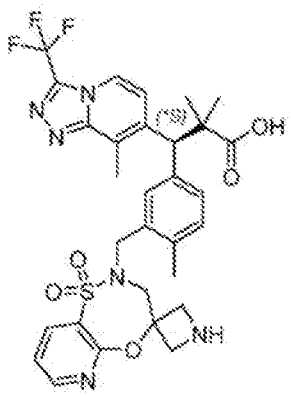
[1224] Ejemplo 337: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1225] Paso A: Ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El segundo isómero eluido (290 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 336, Paso D se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 772,29; m/z encontrado, 773,4 $[M+H]^+$.

[1226] Paso B: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (290 mg, 0,375 mmol), HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (columna DuraShell de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: CH_3CN del 15 % al 45 % (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,2 %) para dar el compuesto del título (117,1 mg, 45% de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$ 672,23; m/z encontrado, 673,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1227] Ejemplo 338: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

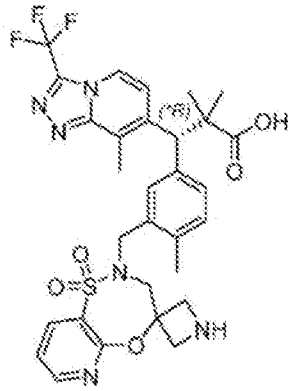


[1228] Paso A: Ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (700 mg, rendimiento del 93%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 336 donde 2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,1',1'-dióxido de,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 151) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z encontrado, 745,2 $[M+H]^+$.

[1229] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4],5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, fase móvil: 40% a 40% (v/v) de CO_2 supercrítico en IPA. y H_2O con 0,1%NH_3). El primer isómero eluido se denominó (**S*) y se purificó adicionalmente mediante HPLC ácida preparativa (DuraShell, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: 40 % a 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,2 % HCOOH) para dar el compuesto del título (300 mg, 43%). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z encontrado, 745,2 $[M+H]^+$.

[1230] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Ácido (**S*)-3-(3-((1-(terc-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il))propanoico (300 mg, 0,403 mmol) y ácido fórmico (10 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (fase móvil de columna DuraShell de 150 mm x 25 mm x 5 µm: 20 % a 50 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,2 % de HCOOH) para dar el compuesto del título (137 mg, 47 % producir). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 644,20; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

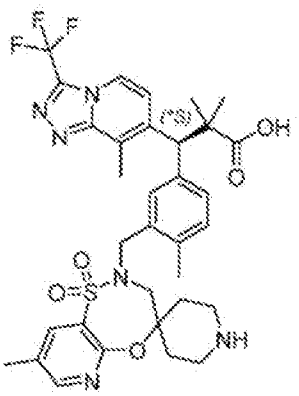
[1231] Ejemplo 339: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1232] Paso A: Ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4],5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El segundo isómero eluido (390 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 338, Paso B se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 744,26; m/z encontrado, 745,2 $[M+H]^+$.

[1233] Paso B: Ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Ácido (*R)-3-(3-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (370 mg, 0,497 mmol) y ácido fórmico (10 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (244,8 mg, rendimiento del 68%). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$ 644,20; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1234] Ejemplo 340: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

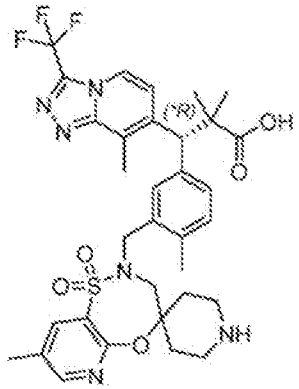


[1235] Paso A: Ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4],5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (600 mg, 38 % de rendimiento) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 336 donde 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 152) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[piperidina-4,4'-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30; m/z encontrado, 787,3 $[M+H]^+$.

[1236] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 50 mm, 5 µm, fase móvil: 45 % a 45 % (v/v) de CO_2 supercrítico en MeOH y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (220 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30; m/z encontrado, 787,3 $[M+H]^+$.

[1237] Paso C: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (5 mL) a una solución de ácido (*S)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro [piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (220 mg, 0,280 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (columna Agela ASB de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: CH_3CN del 33% al 63% (v/v) y H_2O con HCl al 0,05%) para dar el compuesto del título (100,6 mg)., 48% de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$ 686,25; m/z encontrado, 687,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

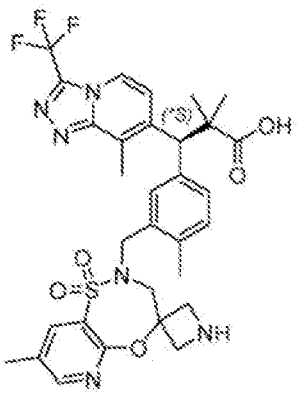
[1238] Ejemplo 341: Ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1239] Paso A: Ácido (**R*)-3-(3-((1-(terc-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El segundo isómero eluido (220 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 340, Paso B se denominó (**R*): EM (ESI): T_R = 0,904 min, masa calculada. Para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_7S$ 786,30 m/z encontrado 787,3 $[M+H]^+$.

[1240] Paso B: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (5 mL) a una solución de ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro [piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (220 mg, 0,280 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (Venusil ASB Phenyl, columna de 250 mm x 50 mm x 10 µm, fase móvil: CH_3CN del 30% al 60% (v/v) y H_2O con HCl al 0,05%) para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 53%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_5S$ 686,25; m/z encontrado, 687,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1241] Ejemplo 342: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1242] Paso A: *terc*-Butilo 2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido. Bencil 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina Se añadieron-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 336, Paso A, 1,0 g, 1,9 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,2 mmol) y MeCN (20 mL) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se trató con *terc*-butil 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4].,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido (Intermedio 153, 671 mg, 1,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 ºC, después se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se combinó con otro lote del mismo compuesto y se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 3:7) para dar el compuesto del título (1,5 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{47}F_3N_6O_7S$ 848,93; m/z encontrado, 849,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400MHz, 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),

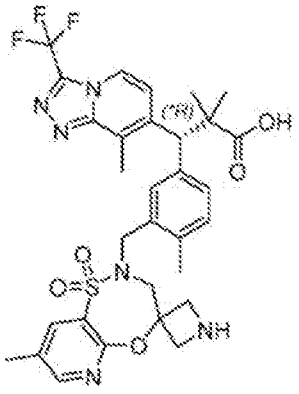
5,07 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,86-3,69 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

[1243] Paso B: Ácido 3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. 2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de *terc*-butilo (1,3 g, 1,5 mmol), MeOH (10 mL) y Pd/C húmedo (100 mg, 10% en peso) se añadieron a una botella de hidrogenación de 50 ml. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 (50 psi) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, tal como de Celite® y el lecho se lavó con MeOH (10 mL x 3). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se combinó con otro lote del mismo compuesto para dar el producto del título (1,1 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z encontrado, 759,3 $[M+H]^+$.

[1244] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((1-(terc-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm x 30 mm, 10 µm, fase móvil: 30% a 30% (v/v) de CO_2 supercrítico. en MeOH y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (500 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z encontrado, 759,3 $[M+H]^+$.

[1245] Paso D: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. HCOOH (6 mL) y ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (500 mg, 0,659 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (DuraShell, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: CH_3CN del 20% al 50% (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225%) para dar el compuesto del título (350 mg), 80% de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 658,27; m/z encontrado, 659,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1246] Ejemplo 343: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

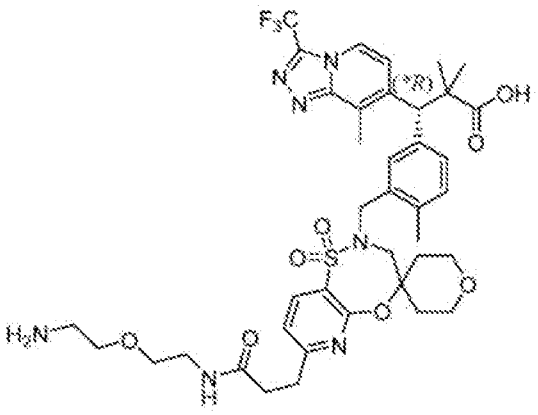


[1247] Paso A: Ácido (**R*)-3-(3-((1-(terc-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El segundo isómero eluido (550 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 342, Paso C se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 758,27; m/z encontrado, 759,3 $[M+H]^+$.

[1248] Paso B: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. HCOOH (6 mL) y ácido (**R*)-3-(3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (530 mg, 0,698 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante HPLC ácida preparativa (DuraShell, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm, fase móvil: CH_3CN del 20% al 50% (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,2%) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. (Xtimate C_{18}, columna de 150 mm x 40 mm x 10 µm, fase móvil: 23 % a 53 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,2 % de HCOOH) para dar el compuesto del título (180 mg,

36 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_7S$ 658,27; m/z encontrado, 659,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1249] Ejemplo 344: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1250] Paso A: 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)acrilato de (*E*)-*terc*-butilo. Acrilato de *terc*-butilo (477 mg, 3,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (32,1 mg, 0,143 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (85,5 mg, 0,287 mmol) y Et_3N (580 mg, 5,73 mmol) a una solución de 7'-bromo-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (1,00 g, 2,86 mmol, Intermedio 124) y DMF (18 mL). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos y luego se agitó mientras se calentaba a 120 ºC durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución sat. NH_4Cl (7 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 1:5) para proporcionar el compuesto del título (805 mg, 71%) en forma de un sólido amarillo. EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{24}N_2O_6S$ 396,1 m/z encontrado 396,9 $[M+H]^+$.

[1251] Paso B: 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato de *terc*-butilo. 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)acrilato de (*E*)-*terc*-butilo (805 mg, 2.03 mmol), MeOH (10 mL), y Pd/C seco (200 mg, 10 % en peso, 0,189 mmol) se añadieron a un recipiente de hidrogenación de 75 mL. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi). La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, tal como de Celite® y el lecho se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto. Esto se combinó con un lote adicional de 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato de *terc*-butilo y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 1:5) para proporcionar el compuesto del título (781 mg). EM (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{26}N_2O_6S$ 398,2 m/z encontrado 399,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1252] Paso C: Ácido 3-(3-((7'-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo. Se añadió DIAD (2,33 g, 11,5 mmol) a una solución de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo (2,5 g, 5,7 mmol, Intermedio 141), 3-(1',1'-dioxido-de terc-butilo 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoato de etilo (2,8 g, 6,9 mmol), PPh_3 (3,02 g, 11,5 mmol) y THF (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 1:3) para dar el compuesto del título (2,06 g, 37%). EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,3 m/z encontrado 816,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1253] Paso D: Ácido (**R*)-3-(2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico. Se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (10 mL) a una solución de (**R*)-metil 3-(3-((7'-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)-

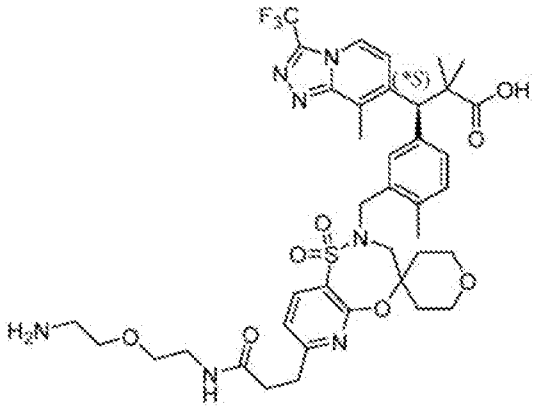
1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (1,20 g, 1,47 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,10 g, 98%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{40}F_3N_5O_8S$ 759,3 m/z encontrado 760,2 $[M+H]^+$.

[1254] Paso E: Ácido 3-(3-((7'-(2,2-dimetil-4,12-dioxo-3,8-dioxa-5,11-diazatetradecan-14-il)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo. Se añadió HATU (286 mg, 0,752 mmol) a una solución de (**R*)-3-(2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico (1,1 g, 0,58 mmol), (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0,636 mmol), DIPEA (374 mg, 2,89 mmol) y DMF (15 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Esto se combinó con un lote adicional de 3-(3-((7'-(2,2-dimetil-4,12-dioxo-3,8-dioxa-5,11-diazatetradecan-14-il)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de (**R*)-metilo, diluido con H_2O (15 mL) y extraído con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 0:10) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g). EM (ESI): masa calc. para $C_{45}H_{58}F_3N_7O10S$ 945,4 m/z encontrado 946,4 $[M+H]^+$.

[1255] Paso F: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(2,2-dimetil-4,12-dioxo-3,8-dioxa-5,11-diazatetradecan-14-il)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-ilo)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. 3-(3-((7'-(2,2-dimetil-4,12-dioxo-3,8-dioxa-5,11-diazatetradecan-14-il)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metilo)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo (500 mg, 0,529 mmol) a una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (127 mg, 5,30 mmol), THF (3 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente, ajustar el pH a 6-7con HCl 1 N y extraer con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto (467 mg, 95%). EM (ESI): masa calc. para $C_{44}H_{56}F_3N_7O_{10}S$ 931,4 m/z encontrado 932,7 $[M+H]^+$.

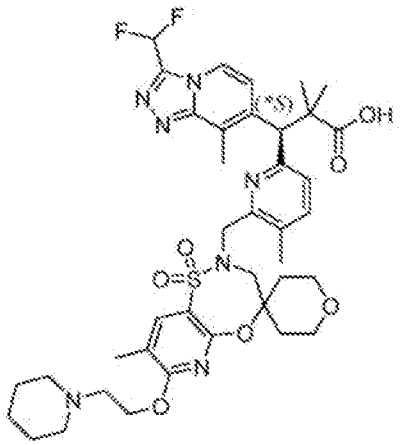
[1256] Paso G: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (3 mL) a una solución de ácido (**R*)-3-(3-((7'-(2,2-dimetil-4,12-dioxo-3,8-dioxa-5,11-diazatetradecan-14-il)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (250 mg, 0,268 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esto se combinó con un lote adicional de ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico y concentrado hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: Phenomenex Synergi C_{18} 150 x 30 mm, columna de 4 µm; eluyente: 17 % a 37 % (v/v) de CH_3CN y agua HCl (0,006 N)) para dar el producto puro. El producto se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg, 4%). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_8S$ 831,3 m/z encontrado 832,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1257] Ejemplo 345: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1258] El compuesto del título (2,04 g) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 344 donde (**S*)-metil 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 143) se utilizó en lugar de (**R*)-metil 3-(3-(hidroximetilo).)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 141) en el paso C. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{48}F_3N_5O_8S$ 815,3 m/z encontrado 816,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1259] Ejemplo 354: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1260] Paso A: 6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol. Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (219 ml, 1 M en THF, 219 mmol) a una solución que consistía en ácido 6-cloro-3-metilpicolínico (25,0 g, 146 mmol) y THF (200 mL) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 horas antes de enfriar a 0 ºC seguido de la adición gota a gota de MeOH (300 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 1 hora más con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (22,5 g, 98%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (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).

[1261] Paso B: 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-3-metilpiridina. Se añadió TBSCl (25,9 g, 172 mmol) a una solución de (6-cloro-3-metilpiridin-2-il)metanol (22,5 g, 143 mmol), imidazol (19,5 g, 286 mmol) y diclorometano (400 mL).) 0 ºC. La mezcla se agitó durante 2,5 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. La suspensión se aisló mediante filtración. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3X) y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 9:1, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22,9 g, 59%). RMN ^1H (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).

[1262] Paso C: 2-(((*terc*-butilmetilsilil)oxi)metil)-3-metil-6-vinilpiridina. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (2,5 g, 3,4 mmol) a una solución que consistía en 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-3-metilpiridina (22,9 g, 84,2 mmol), trifluoro de potasio. (vinil)borato (22,8 g, 170 mmol), K_3PO_4 (54,2 g, 255 mmol), 1,4-dioxano (300 mL) y H_2O (60 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 5:1) para proporcionar el producto del título (17,3 g, 78%). RMN ^{1}H (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).

[1263] Paso D: 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído. Se añadió $K_2OsO_42H_2O$ (1,2 g, 3,3 mmol) a una solución que consistía en 2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-6-vinilpiridina (17,3 g, 65,7 mmol), 1,4-dioxano. (250 mL) y H_2O (250 mL). La mezcla resultante se trató con $NaIO_4$ (41,9 g, 196 mmol) en porciones lentamente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión resultante se aisló mediante filtración y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3X). El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 31%). EM (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{23}NO_2Si$ 265,2 m/z encontrado 266,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

[1264] Paso E: (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota i-PrMgCl·LiCl (25,4 ml, 1,3 M en THF, 33,0 mmol) a una solución de 3-(difluorometil)-7-yodo-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (6,8 g, 22 mmol, Intermedio 148) y THF (80 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después se trató con una solución de 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpicolinaldehído (6,1 g, 23 mmol) y THF (20 mL) mediante adición gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente, se vertió en solución sat. NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1, 20 ml y la suspensión se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, 3X) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 44 %). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; 1:0 a 2:3, gradiente) para se obtiene el segundo lote del compuesto del título (1,9 g, 19 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{30}F_2N_4O_2Si$ 448,2 m/z encontrada 449,2 $[M+H]^+$.

[1265] Paso F: 7-((6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina. Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (0,57 ml, 7,8 mmol) a una solución que consistía en (6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (2,7 g, 6,0 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (3,4 ml, 15 mmol) y diclorometano (30 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 40 minutos antes de ajustar el pH con solución acuosa. $NaHCO_3$ hasta pH = 8-9, se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3X). Esta extracción dio como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 73%). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}ClF_2N_4OS$ 466,2 m/z encontrado 467,2 $[M+H]^+$.

[1266] Paso G: 3-(6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió $InBr_3$ (501 mg, 1,41 mmol) a una solución de 7-((6-(((*terc*-butildlmetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)clorometil)-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (2,2 g, 4,7 mmol), ((1-(*terc*-butoxi)-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (10,2 g, 47,1 mmol) y diclorometano (40 mL) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad en presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 3:2) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 48%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{44}F_2N_4O_3S$ 574,3 m/z encontrado 575,3 $[M+H]^+$.

[1267] Paso H: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió TBAF (4,4 ml, 1 M en THF, 4,4 mmol) a una solución de 3-(6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (1,3 g) y THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 32%). EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_3$ 460,2 m/z encontrado 461,2 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo se describe en la preparación del Intermedio 193.

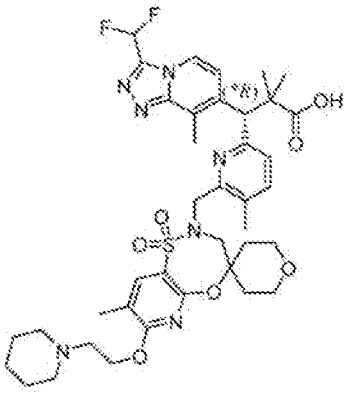
[1268] Paso I: 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo. Se añadió $SOCl_2$ (0,18 ml, 2,5 mmol) a una solución que consistía en 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (350 mg, 0,760 mmol) y diclorometano (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 88%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}ClF_2N_4O_2$ 478,2 m/z encontrado 479,2 $[M+H]^+$. Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto del título, 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo, se describe en la preparación del Intermedio 194.

[1269] Paso J: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (230 mg, 0,480 mmol), 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido de (200 mg, 0,486 mmol, Intermedio 72), K_2CO_3 (403 mg, 2,92 mmol) y CH_3CN (5 mL) se mezclaron y se agitaron a 80 ºC durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones orgánicas que se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 78%), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$ 853,4 m/z encontrado 854,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1270] Paso K: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. (3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo) (320 mg, 0,375 mmol), HCl 4N en 1,4-dioxano (30 ml, 120 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se mezclaron y se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: columna Agela ASB de 150 mm x 25 mm x 5 µm; eluyente: CH_3CN del 25 % al 50 % (v/v) y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título. (200 mg, 67%). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3 m/z encontrado 798,4 $[M+H]^+$.

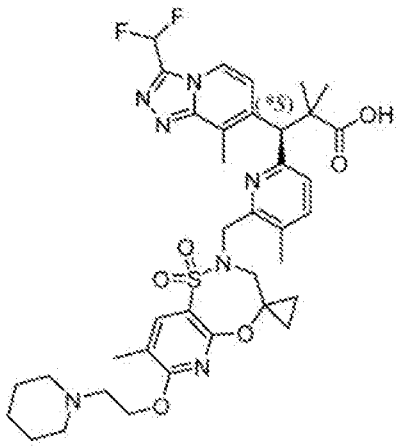
[1271] Paso L: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: DAICEL CHIRALPAK EA-H 250 mm x 30 mm x 5 µm; eluyente: 25% a 25% (v/v) en EtOH y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (60 mg, 30%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3 m/z encontrado 798,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1272] Ejemplo 355: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1273] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico que se separaron como se describe en el Ejemplo 354, Paso L también proporcionó el segundo isómero eluyente que se denominó (**R*) pero requirió purificación adicional mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: Xtimate C_{18} 150 mm x 25 mm x 5 µm; eluyente: 15 % a 45 % (v/v) en agua y ACN con HCOOH al 0,225 %) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 14 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$ 797,3 m/z encontrado 798,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1274] Ejemplo 356: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



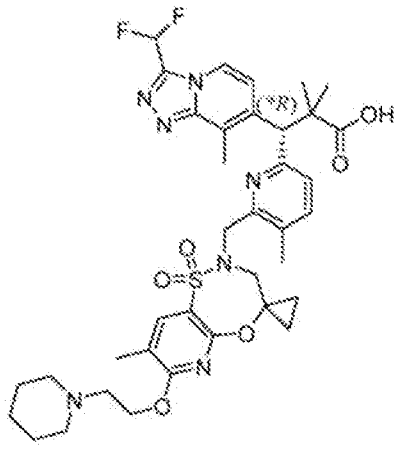
[1275] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (185 mg, 0,386 mmol), 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (140 mg, 0,381 mmol, Intermedio 136), K_2CO_3 (320 mg, 2,32 mmol) y se mezclaron CH_3CN (5 mL) y se agitaron a 80 ºC durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado el aislamiento de varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{41}H_{53}F_2N_7O_6S$ 809,4 m/z encontrado 810,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1276] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo)-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. (*terc*-butilo 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoato) (300 mg, 0,370 mmol), HCl 4N en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: columna Xtimate C18 de 150 mm x 40 mm x 10 µm; eluyente: 15 % a 45 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,2 % de HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 72 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3 m/z encontrado 754,4 $[M+H]^+$.

[1277] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: DAICEL CHIRALPAK EA-H 250 mm x 30 mm x 5 µm; eluyente: 25% a 25% (v/v) en EtOH y H_2O con 0,1% NH_3). El primer isómero eluido (78 mg, 38%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3 m/z encontrado 754,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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),

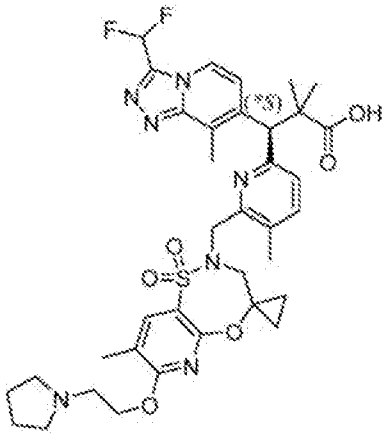
4,41-4,36 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,09-0,98 (m, 2H), 0,84 (s, 2H).

[1278] Ejemplo 357: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1279] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral como se describe en el Ejemplo 356, el Paso C también proporcionó un segundo isómero eluyente (74 mg, 35%) que fue designado (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$ 753,3 m/z encontrado 754,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1280] Ejemplo 358: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.

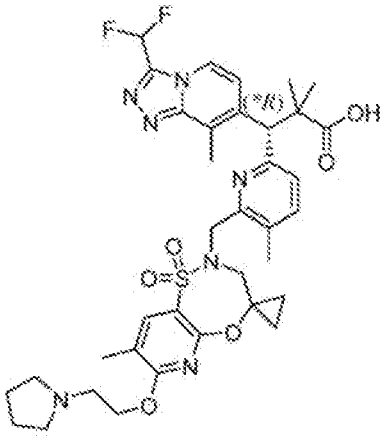


[1281] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (221 mg, 0,461 mmol), 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (163 mg, 0,461 mmol, Intermedio 137), K_2CO_3 (383 mg, 2,77 mmol) y CH_3CN (5 mL) se mezcló y se agitó a 80 ºC durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 95%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{51}E_2N_7O_6S$ 795,4 m/z encontrado 796,4 $[M+H]^+$.

[1282] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo)-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. (3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b* [1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo) (350 mg, 0,440 mmol), HCl 4N en 1,4-dioxano (18 ml, 72 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se mezclaron y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente antes de concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: columna Xtimate C18 de 150 mm x 40 mm x 10 µm; eluyente: CH_3CN del 13% al 43% (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,2%) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 58%). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3 m/z encontrado 740,4 $[M+H]^+$.

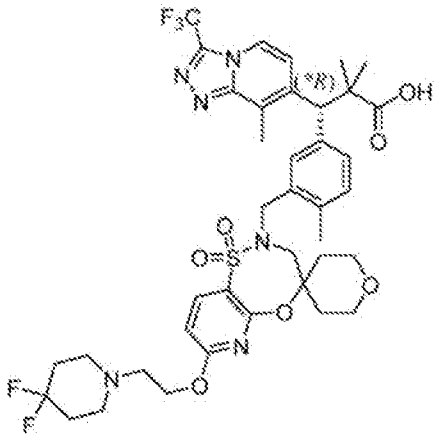
[1283] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*]1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Phenomenex-Amilosa-1 250 mm x 30 mm x columna de 5 µm; eluyente: 30 % a 30 % (v/v) de EtOH con 0,1 % % de NH_3/H_2O). El primer isómero eluido (59 mg, 30%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3 m/z encontrado 740,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1284] Ejemplo 359: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



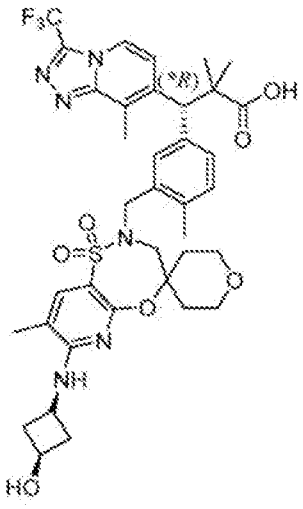
[1285] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico se separaron mediante SFC quiral como se describe en el Ejemplo 358, el Paso C también proporcionó un segundo isómero eluyente. (69 mg, 33%) que fue designado (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$ 739,3 m/z encontrado 740,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1286] Ejemplo 360: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico.



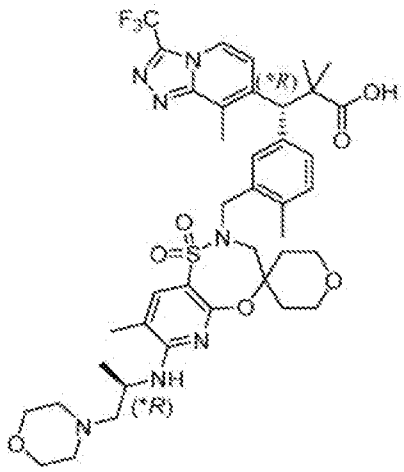
[1287] El compuesto del título (78 mg, 48%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 7'-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 125) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 139) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 17) en paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{45}F5N_6O_7S$, 836,3; m/z encontrado, 837,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1288] Ejemplo 361: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



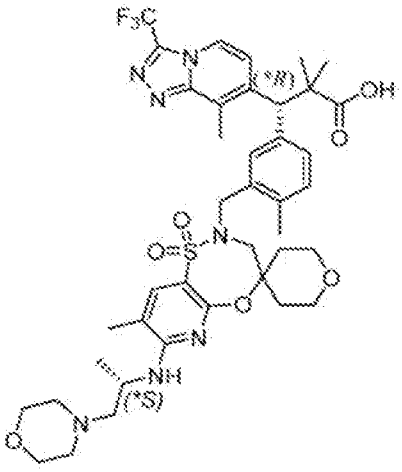
[1289] El compuesto del título (97 mg, 55%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó 3-aminociclobutan-1-ol en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y se usó (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxido-2,3,5),6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z encontrado, 773,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1290] Ejemplo 362: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*R*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



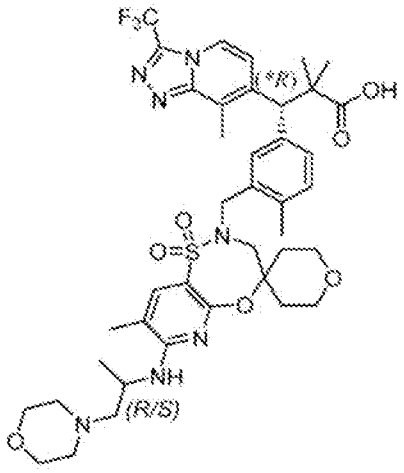
[1291] La mezcla de isómeros del ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 364) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Whelk-O1 (S,S) 5 µm 25*21,2 mm, fase móvil: 68% CO_2, 32% (70% i-PrOH/DCM con 0,3% *i*-$PrNH_2$). El primer isómero eluido (21 mg) se denominó **R/*R*. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z encontrado, 830,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1292] Ejemplo 363: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*S*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



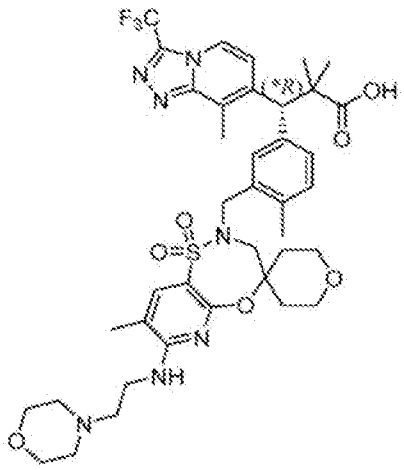
[1293] La mezcla de isómeros del ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 364) se separaron mediante técnicas quirales. SFC como se describe en el Ejemplo 362, proporcionó un segundo isómero eluyente (20 mg) que se denominó **R/*S* : EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z encontrado, 830,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1294] Ejemplo 364: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



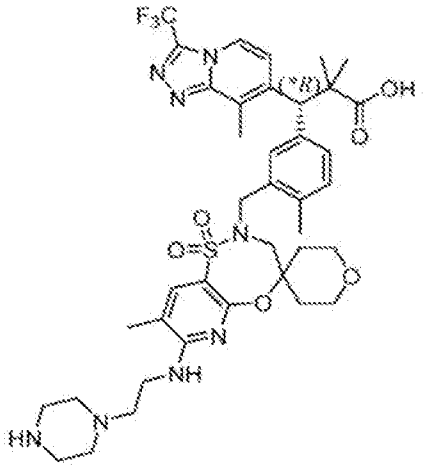
[1295] El compuesto del título (65 mg, 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó 1-morfolinopropan-2-amina en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y (*R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metilo)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_3N_7O_7S$, 829,3; m/z encontrado, 830,3 $[M+H]^+$.

[1296] Ejemplo 365: Ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1297] El compuesto del título (142 mg, 58%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó 2-morfolinoetan-1-amina en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y se usó (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxido-2,3,5 de metilo),6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; m/z encontrado, 816,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1298] Ejemplo 366: Ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

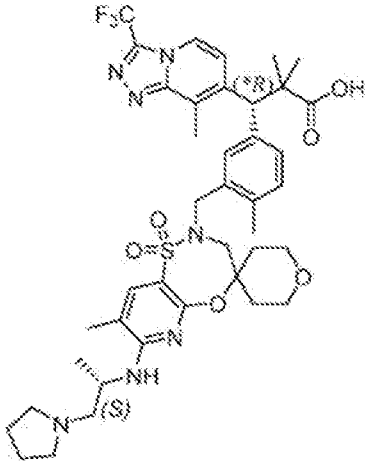


[1299] Paso A: (*R*)-4-(2-((2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazxepin]-7'-il)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El compuesto del título (244 mg, 97%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó 4-(2-aminoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y (*R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1')-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{45}H_{59}F_3N_8O_8S$, 928,4; m/z encontrado, 929,3 $[M+H]^+$.

[1300] Paso B: (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((2-(piperazin-1-il)etil)amino-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-(il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. (*R*)-4-(2-((2'-(5-(3-metoxi-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazxepin]-7'-il)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (244 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una solución de 50 /50 de solución de TFA/DCM (2 mL) y se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida produciendo 275 mg (99 %) del compuesto del título como la sal bis-TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{53}F_3N_8O_6S.2TFA$, 828,4; m/z encontrado, 829,3 $[M+H]^+$.

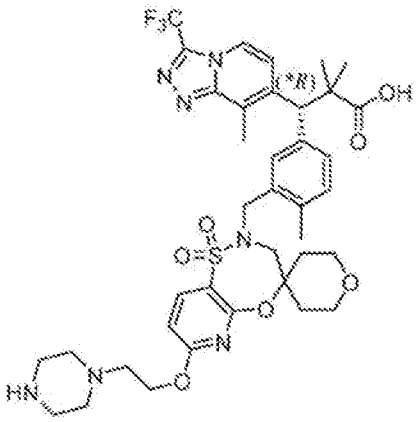
[1301] Paso C: Ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (113 mg, 52%) se preparó usando análogos. condiciones como se describe en el Ejemplo 114 donde (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((2-(piperazin-1-il)etil)amino-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo en lugar de (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((2-(piperazin-1-il))etil)amino-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metilo)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_3N_8O_6S$, 814,3; m/z encontrado, 815,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1302] Ejemplo 367: Ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S*)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1303] El compuesto del título (93 mg, 79%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (*S*)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-amina en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-ilo)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, 813,3; m/z encontrado, 814,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1304] Ejemplo 368: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico.



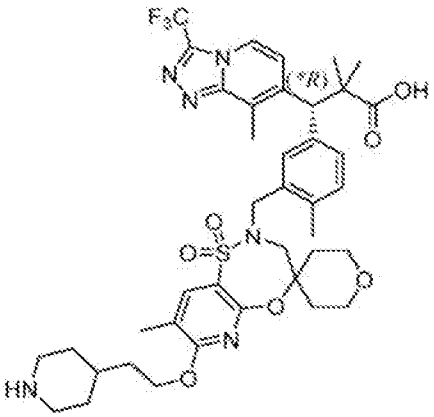
[1305] Paso A: (**R*)-4-(2-((2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran]4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El compuesto del título (417 mg, 108%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 4-(2-((1',1'-dioxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-1'-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 126) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexabydrospiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilo-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 139) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{50}H_{60}F_3N_7O_9S$, 991,4; m/z encontrado, 992,3 $[M+H]^+$.

[1306] Paso B: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-il_etoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran]4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (367 mg, 97%) se preparado usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde (**R*)-4-(2-((2'-(5-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dioxido-2,2',3,3',5,6-

hexahidroespiro[piran]4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidina)-1-il)etiloxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato de bencilo en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{54}F_3N_7O_9S$, 901,4; m/z encontrado, 902,3 $[M+H]^+$.

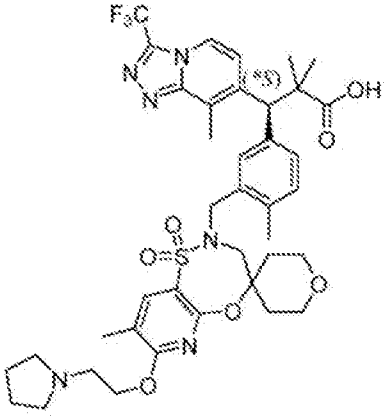
[1307] Paso C: Ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico. Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-il)etoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano]4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (367 mg, 0,41 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1. de TFA/DCM (2,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: MeCN/H_2O (con NH_4OH 20 mM), 10:90 a 70 :30, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (213 mg, 65%). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; m/z encontrado, 802,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1308] Ejemplo 369: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico.



[1309] El compuesto del título (115 mg, 65%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 368 donde 4-(2-((8'-metil-1',1'-dioxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 133) se utilizó en lugar de 4-(2-((1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 126) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{49}F_3N_6O_7S$, 814,3; m/z encontrado, 815,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

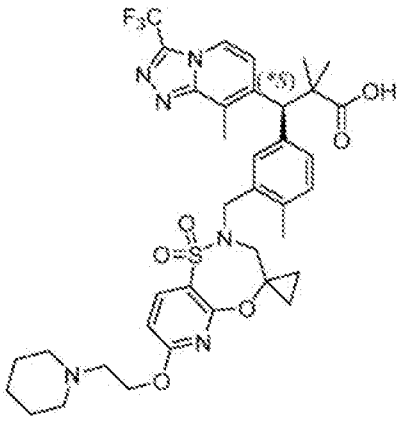
[1310] Ejemplo 370: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico.



[1311] Paso A: (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-ilo)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (645 mg, 44%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (*S)-3-(3-(hidroximetilo))-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z encontrado, 857,3 $[M+H]^+$.

[1312] Paso B: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico. A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1')-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (80 mg 0,09 mmol), DCM (3,0 mL) y TFA (0,75 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 3 h, luego se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: MeCN/H_2O (con NH_4OH 20 mM), gradiente de 10:90 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 74%). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z encontrado, 801,3 $[M+H]^+$.1H RMN (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).

[1313] Ejemplo 371: Ácido (*S)-3-(3-1',1'-dioxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico.

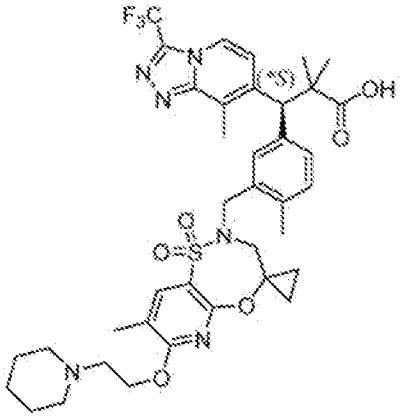


[1314] Paso A: (*S)-3-((3-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (230 mg, 59%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 127) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilo-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. EM (ESI): masa calculada. para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z encontrado, 813,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1315] Paso B: Ácido (*5)-3-(3-1',1'-dioxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (154 mg, 72%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (*S)-3-((3-1',1'-dioxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de terc-butilo en lugar de (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-

tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756; m/z encontrado, 757,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

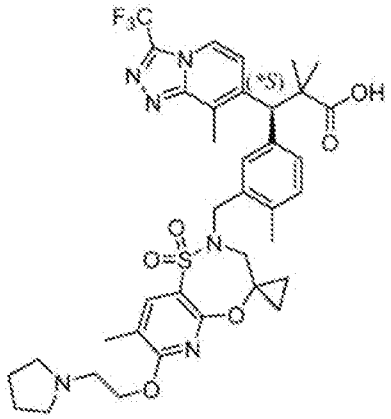
[1316] Ejemplo 372: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1317] Paso A: (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (244 mg, 56%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[Se usó ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 136) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calc. para $C_{42}H_{53}F_3N_6O_6S$, 826,4; m/z encontrado, 827,3 $[M+H]^+$.

[1318] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (190 mg, 84%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en lugar de (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridina-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{45}F_3N_6O_6S$, 770,3; m/z encontrado, 771,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

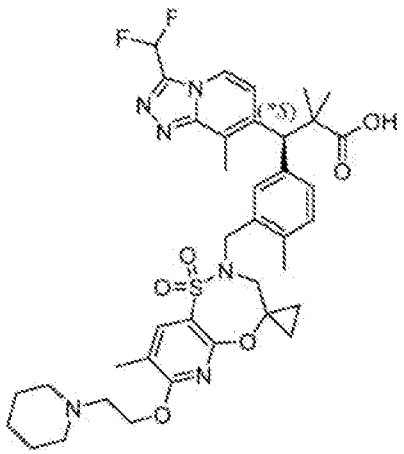
[1319] Ejemplo 373: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1320] Paso A: (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (133 mg, 32%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calc. para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z encontrado, 813,3 $[M+H]^+$.

[1321] Paso B: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en lugar de (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el paso B EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; m/z encontrado, 757,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1322] Ejemplo 374: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.

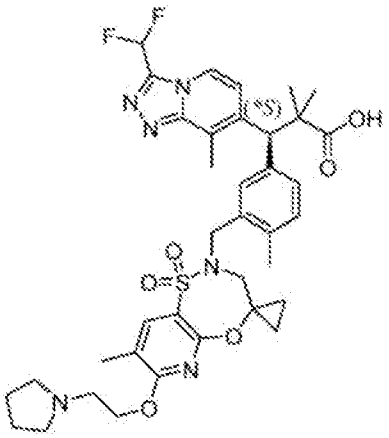


[1323] Paso A: (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (183 mg, 58%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 136) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-

piridо[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calc. para $C_{42}H_{54}F_2N_6O_6S$, 808,4; m/z encontrado, 809,3 $[M+H]^+$.

[1324] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. El compuesto del título (97 mg, 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de *terc*-butilo en lugar de (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano 4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridina-7-propanoato en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_2N_6O_6S$, 752,3; m/z encontrado, 753,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

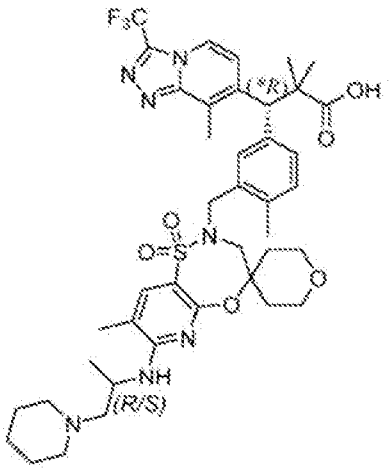
[1325] Ejemplo 375: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1326] Paso A: (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (57 mg, 18%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de bencilo (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calc. para $C_{41}H_{52}F_2N_6O_6S$, 794,4; m/z encontrado, 795,3 $[M+H]^+$.

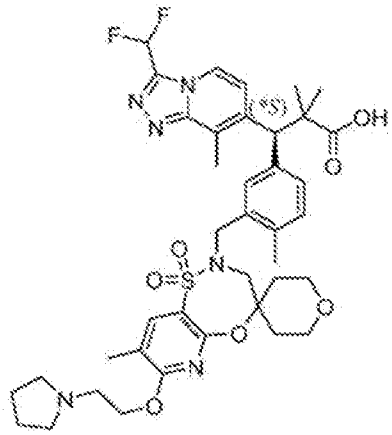
[1327] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. El compuesto del título (29 mg, 55%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil) Se *usó* propanoato de *terc*-butilo en lugar de (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridina-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{44}F_2N_6O_6S$, 738,3; m/z encontrado, 739,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,92-0,83 (m, 2H), 0,52-0,39 (m, 2H).

[1328] Ejemplo 376: Ácido 3-(**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1329] El compuesto del título (65 mg, 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó 1-(piperidin-1-il)propan-2-amina en lugar de 3-aminopropan-1-ol en el Paso A y (**R*)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 142) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{41}H_{52}F_3N_7O_8S$, 827,4; m/z encontrado, 828,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1330] Ejemplo 377: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.

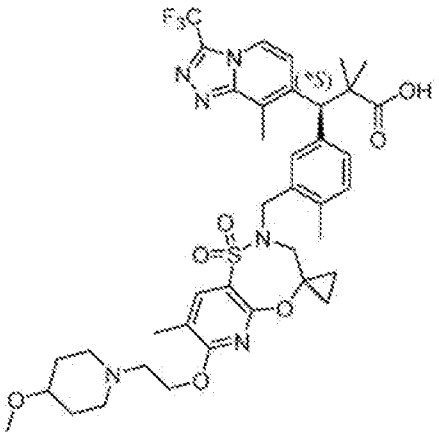


[1331] Paso A: (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (70 mg, 23%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperldin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calculada para $C_{43}H_{56}F_2N_6O_7S$, 838,4; m/z encontrado, 839,3 $[M+H]^+$.

[1332] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. El compuesto del título (35 mg, 54%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (*5')-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenilo)propanoato de *terc*-butilo. (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-

2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridina-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_2N_6O_7S$, 782,3; m/z encontrado, 783,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

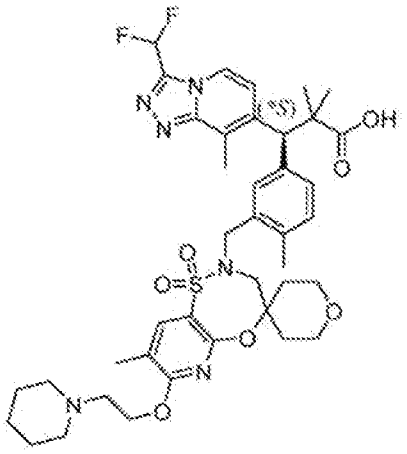
[1333] Ejemplo 378: Ácido (**S*)-3-(3-((1'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1334] Paso A: (**S*)-3-(3-((1'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (159 mg, 45%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-Se usó dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 138) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calculada para $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z encontrado, 857,3 $[M+H]^+$.

[1335] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (105 mg, 72%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il))etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H-ilo)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo se usó en lugar de (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridina-7-propanoato de *terc*-butilo en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z encontrado, 801,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

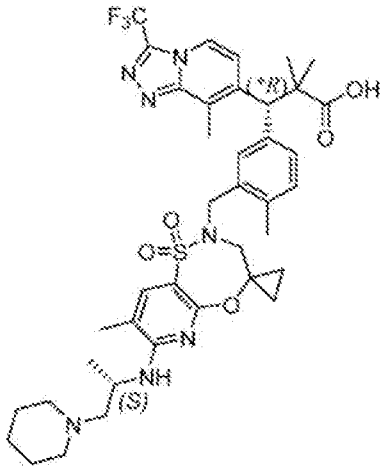
[1336] Ejemplo 379: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1337] Paso A: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo. El compuesto del título (211 mg, 46%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de bencilo (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A. masa calculada para $C_{44}H_{58}F_2N_6O_7S$, 852,4; m/z encontrado, 853,3 $[M+H]^+$.

[1338] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. El compuesto del título (142 mg, 76%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperIdin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato en lugar de (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7)'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_2N_6O_7S$, 796,3; m/z encontrado, 797,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

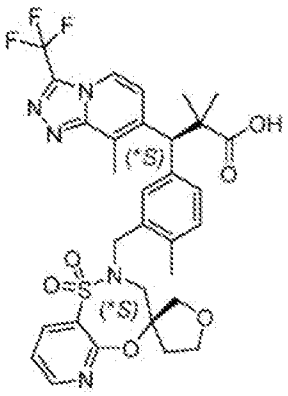
[1339] Ejemplo 380: Ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S*)-1-piperidina-1-il)propan-2-il)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1340] El compuesto del título (125 mg, 55%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 114 donde se usó (*S*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-amina en lugar de 3-aminopropan-1-ol. en el Paso A y (*R)-3-(3((7'-cloro-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 143) se utilizó en lugar de 3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-

dimetil-3-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 69). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_5S$, 783,3; m/z encontrado, 784,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

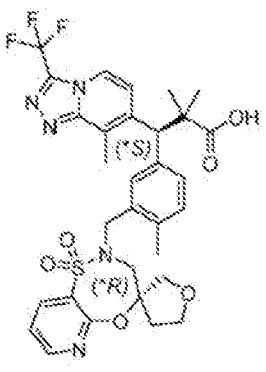
[1341] Ejemplo 381: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1342] Paso A: (**S*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2],3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Una mezcla que contiene (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 160, 100 mg, 0,220 mmol), (*,S)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 154, 63 mg, 0,25 mmol) carbonato de potasio (153 mg, 1,11 mmol), y se agitó acetonitrilo (2 mL) a 80 ºC. Después de 16 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró la suspensión resultante. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (180 mg). Este material se utilizó sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z encontrado, 674,1 $[M+H]^+$.

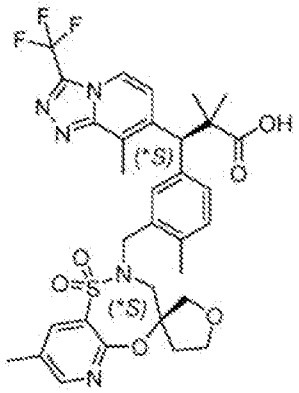
[1343] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de sodio (42 mg, 1,1 mmol) a una solución agitada de (**S*)-3-(3-(((**S*)-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (140 mg, 0,208) en dioxano-agua (1: 1, 3ml). La mezcla se calentó a 65 ºC. Después de 6 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 5 y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto dio como resultado numerosas fracciones orgánicas que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano-metanol) y luego mediante HPLC de fase inversa (Agela Durashell C_{18}, columna de 150 x 25 mm x 5 µm, eluyente: 38 % a 68 % (v/v) de CH_3CN en H_2O con 0,225 %. ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 15%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (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, 7,7Hz, 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).

[1344] Ejemplo 382: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



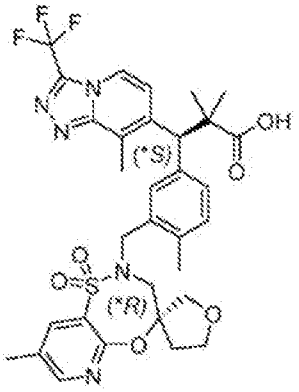
[1345] El compuesto del título (67 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (*R)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 155) se utilizó en lugar de (*S)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (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).

[1346] Ejemplo 383: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2*H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



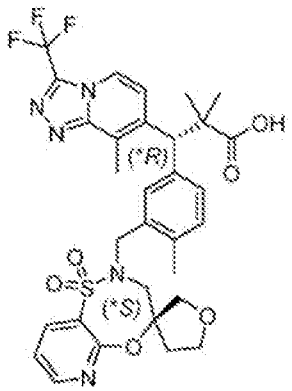
[1347] El compuesto del título (57 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (*S)-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 156) se utilizó en lugar de (*S)-2',3',4,5-tetrahidro-2*H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z encontrado, 674,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[1348] Ejemplo 384: Ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2*H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



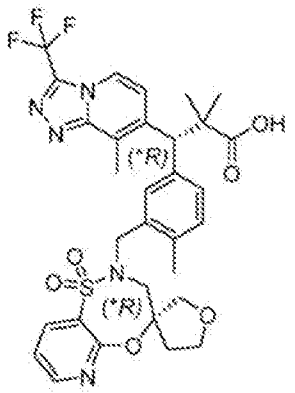
[1349] El compuesto del título (97 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (*R)-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 157) se utilizó en lugar de (*S)-2',3',4,5-tetrahidro-2 1',1'-dióxido de *H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z encontrado, 674,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1350] Ejemplo 385: Ácido (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



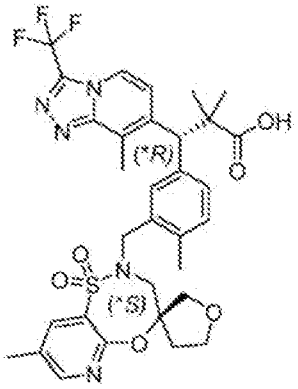
[1351] El compuesto del título (42 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (**R*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 161 en lugar de (**S*)-3-(3-(clorometil)-4 de metilo-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[1352] Ejemplo 386: Ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



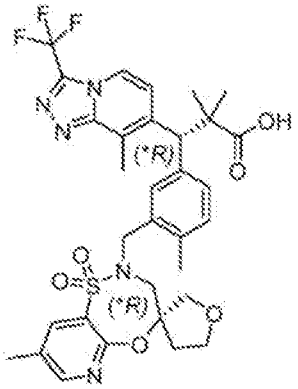
[1353] El compuesto del título (41 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (**R*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 161) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo y (**R*)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 155) se utilizó en lugar de (**S*)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[1354] Ejemplo 387: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**S*)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2*H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



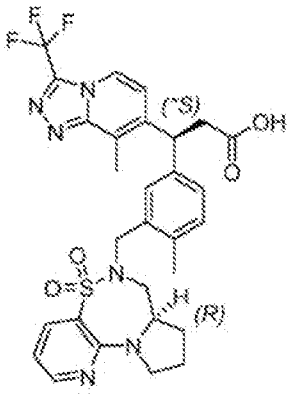
[1355] El compuesto del título (76 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando (**R*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 161) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo y (**S*)-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2H *espiro* [furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 156) se utilizó en lugar de (**S*)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z encontrado, 674,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

[1356] Ejemplo 388: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((**R*)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2*H*-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



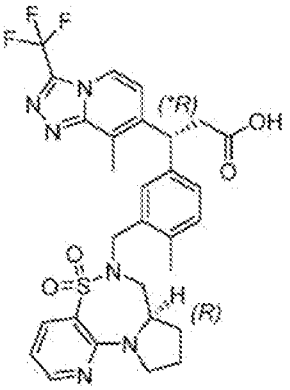
[1357] El compuesto del título (18 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 381 usando metil (**R*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 161) se utilizó en lugar de (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato y (**R*)-8'-metil-2',3',4,5-tetrahidro-2*H*-espiro-[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 157) se utilizó en lugar de (**S*)-2',3',4,5-tetrahidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,2; m/z encontrado, 674,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1358] Ejemplo 389: Ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



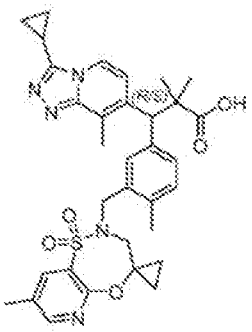
[1359] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 264, 86 mg) separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % iPrOH) para proporcionar dos isómeros. El primer isómero eluido (41 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1360] Ejemplo 390: Ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1361] El segundo isómero eluido (38 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 389 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_4S$, 614,2; m/z encontrado, 615,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1362] Ejemplo 391: Ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3*H*)-il)metil)fenil)propanoico.

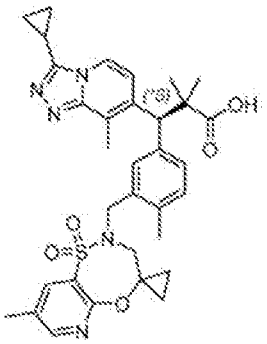


[1363] Paso A: (*R/S*)-metil 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Una solución de

3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 55, 201,7 mg, 0,495 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 131,8 mg, 0,549 mmol) y trifenilfosfina (210 mg, 0,801 mmol) en THF (7,5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (183 mg, 0,795 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (10 % EtOAc/hexanos-10 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (212,9 mg, 68 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}N_5O_5S$, 629,3; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$.

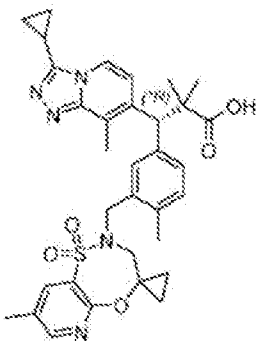
[1364] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió hidróxido de litio acuoso (2 M, 5 ml, 10 mmol) a una solución de 3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de (*R/S*)-metilo (300 mg, 0,105 mmol) en MeOH (10 mL). La reacción se agitó a 70 ºC durante la noche y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se acidificó a pH 3-4 usando HCl 1 M y luego se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante FCC (0-50 % de MeOH/EtOAc) y se repurificó mediante HPLC ácida preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua que contiene 0,05 % de TFA). Las fracciones puras resultantes de la HPLC ácida preparativa se recogieron y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (125,1 mg, rendimiento del 43%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,3 $[M+H]^+$.

[1365] Ejemplo 392: Ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico.



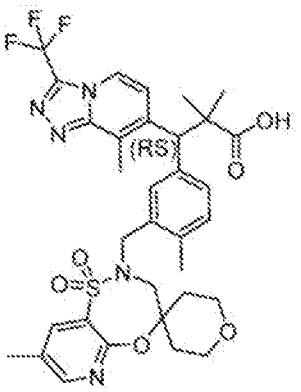
[1366] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 391) se separaron mediante SFC quiral (Chiralpak AS-H, fase móvil: 80% CO_2, 20% MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (59 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1367] Ejemplo 393: Ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico.



[1368] El segundo isómero eluido (45 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 392 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1369] Ejemplo 406: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1370] Paso A: (3-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol. Se añadió gota a gota una solución de nBuLi (2,95 ml, 2,5 M en hexanos, 7,38 mmol) a -78 ºC a ((5-bromo-2-metilbencil)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (Intermedio 19, 1,78 g, 5,67 mmol) en THF (80 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota 8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-carbaldehído (intermedio 28, 1,30 g, 5,67 mmol) en THF (5 mL). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 4 horas y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hexanos al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 60,6 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2Si$, 465,21; m/z encontrado, 466,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

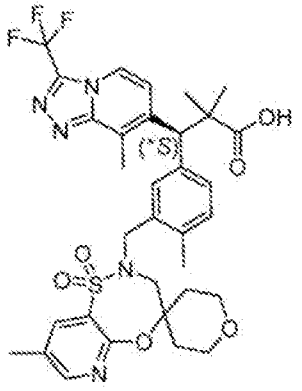
[1371] Paso B: 3-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadieron 2,2,2-tricloroacetonitrilo (1,29 g, 8,94 mmol) y DBU (80,0 mg, 0,525 mmol) a (3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)metanol (1,60 g, 3,44 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Después se añadieron secuencialmente ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (1,38 g, 7,90 mmol) y bis(trifluorometanosulfonil)imida (96,6 mg, 0,344 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió secuencialmente otra porción de ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (1,38 g, 7,90 mmol) y bis(trifluorometanosulfonil)imida (96,6 mg, 0,344 mmol), y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 16 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc/hexanos al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 63 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3Si$, 549,26; m/z encontrado, 550,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1372] Paso C: 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. 3-(3-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (550 mg, 1,00 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió $SOCl_2$ (0,31 ml, 4,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó con cromatografía en columna flash (EtOAc/hexanos al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 88 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, 453,14; m/z encontrado, 454,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1373] Paso D: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió DMF (0,5 mL) a una mezcla agitada de 8'-metil-2,2',3,3',5,6-Hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 200 mg, 0,703 mmol) y KOtBu (118 mg, 1,05 mmol). Después de 10 minutos, se añadió una solución de metil 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato (319 mg, 0,703 mmol) se añadió en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron a presión reducida. Se añadió LiOH (3 M, 1 mL) al residuo en THF (1 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 24 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con

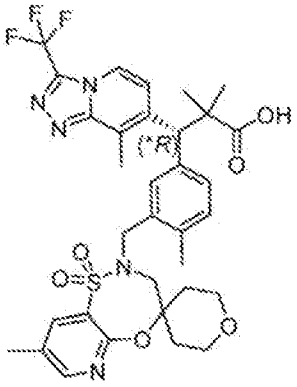
EtOAc (15 ml, 3,3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (metanol al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 31 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1374] Ejemplo 407: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



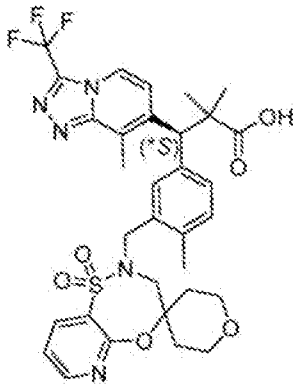
[1375] La mezcla de isómeros de ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 406, 150 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: OZ-H 2 x 25 cm, fase móvil: 60% CO_2, 40% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (68 mg) se denominó 9*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$.

[1376] Ejemplo 408: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-*il*)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



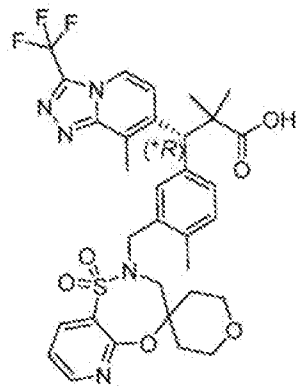
[1377] El segundo enantiómero eluido (53 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 407 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{36}F_3N_5O_6S$, 687,23; m/z encontrado, 688,3 $[M+H]^+$.

[1378] Ejemplo 409: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil1)-2,2-dimetil1-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



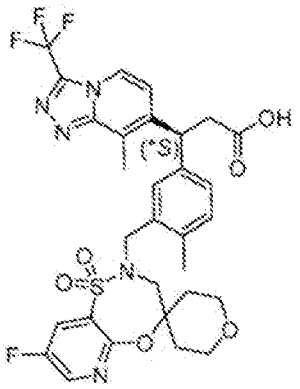
[1379] Ácido 3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (111 mg, 23,4 % de rendimiento) usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 406, donde 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36) se utilizó en lugar de 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el paso D. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z encontrado, 674,3 $[M+H]^+$. La mezcla de isómeros de ácido 3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (106 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: IC 2 x 25 cm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (44 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z encontrado, 674,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1380] Ejemplo 410: Ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil1-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



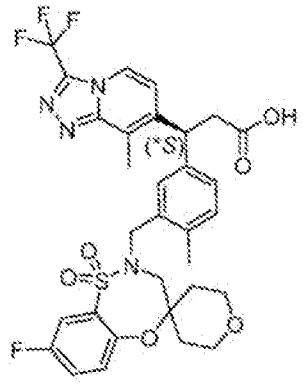
[1381] El segundo enantiómero eluido (42 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 409 se denominó (*R): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,22; m/z encontrado, 674,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *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)

[1382] Ejemplo 414: Ácido (*S)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1383] Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 146 mg, 0,347 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió iPr_2NEt (0,5 mL) a una mezcla de 8′-fluoro-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 166, 100 mg, 0,347 mmol), (*S)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metilo)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (152 mg, 0,347 mmol) en CH_3CN. La mezcla se agitó a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió NaOH (1 M, 2 mL) al residuo en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml, 3,3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (metanol al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 15 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_4N_5O_6S$, 663,18; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1384] Ejemplo 415: Ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

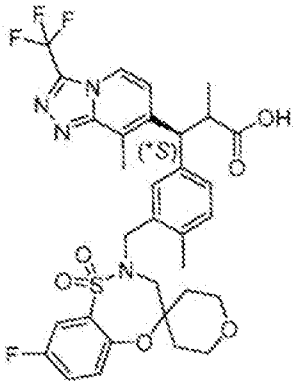


[1385] Paso A: (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a (*S)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 519 mg, 1,23 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió iPr_2NEt (0,5 mL) a una mezcla de 8-fluoro-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-pirano] 1,1-dióxido (Intermedio 164, 352 mg, 1,23 mmol) y (*S)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo) de etilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (540 mg, 1,23 mmol) en CH_3CN (3 mL). La mezcla se agitó a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (650 mg, 94,1%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}P_4N_4O_6S$, 690,21; m/z encontrado, 690,8 $[M+H]^+$.

[1386] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió NaOH (1 M, 2 mL) a (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (100 mg) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron

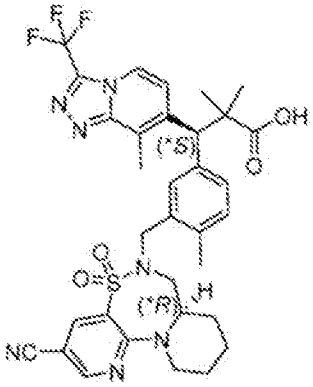
como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (metanol/CH_2Cl_2 al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 66 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{30}F_4N_4O_6S$, 662,18; m/z encontrado, 662,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1387] Ejemplo 416: Ácido (3S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1388] Se añadió gota a gota LDA (0,796 ml, 1,0 M en THF, 0,796 mmol) a -78 ºC a (**S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 415, Paso A; 250 mg, 0,362 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió yoduro de metilo (0,0563 ml, 0,905 mmol) en THF (1 mL). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl (5 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadió NaOH (1 M, 2 mL) al residuo en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (etanol/CH_2Cl_2 al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, rendimiento del 21 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{32}F_4N_4O_6S$, 676,20; m/z encontrado, 677,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

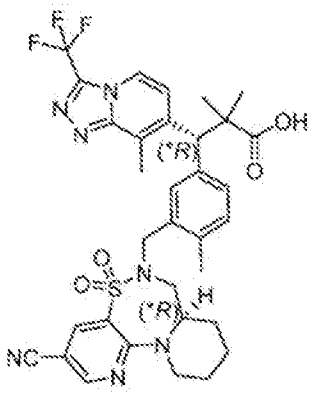
[1389] Ejemplo 422: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico



[1390] Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48, 218 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Una mezcla de (**R*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo 5,5-dióxido (intermedio 10, 142 mg, 0,500 mmol), 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de

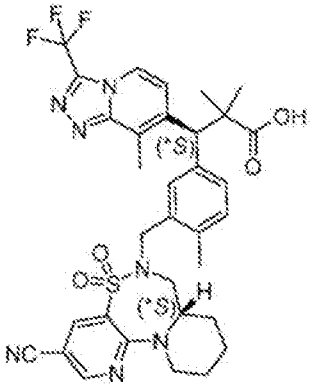
metilo (229 mg, 0,500 mmol) y Pr_2NEt (0,5 mL) se agitaron y calentaron a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró. El residuo se volvió a disolver en piridina (2 mL). Se añadió yoduro de litio (30 mg, 0,224 mmol). La mezcla se calentó a 150 ºC durante 5 horas. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (20% metanol/CH_2Cl_2) para proporcionar 3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (94 mg, 27%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. La mezcla de isómeros de ácido 3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil1)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (94 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: IG 2 x 25 cm, fase móvil: 70% CO_2, 30 % EtOH) para producir dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (41 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1391] Ejemplo 423: Ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico



[1392] El segundo diastereómero eluido (35 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 422 se denominó (*R): EM (ESI): para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

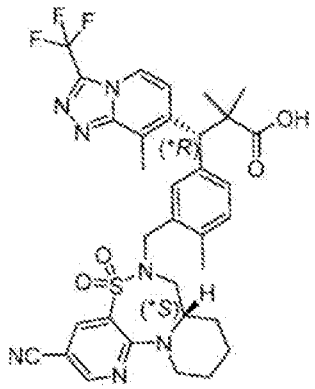
[1393] Ejemplo 424: Ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico



[1394] Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48, 218 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando metil 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato. Una mezcla de (*S)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-3-5,5-dióxido de carbonitrilo (Intermedio 11, 142

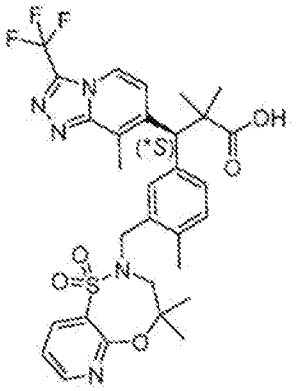
mg, 0,500 mmol), 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d]][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo se calentó a 150 ºC durante 16 horas (229 mg, 0,500 mmol) e *i*Pr_2NEt (0,5 mL) en CH_3CN (3 mL). A continuación, se concentró la mezcla. El residuo se volvió a disolver en piridina (2 mL) y se añadió yoduro de litio (30 mg, 0,224 mmol). La mezcla se calentó a 150 ºC durante 5 horas. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (metanol al 20 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (100 mg, 29%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. La mezcla de ácido 3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (100 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: EA-H 2 x 25 cm, fase móvil: isopropanol al 15-24%). (0,1% dietilamina)/CO_2) para proporcionar dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (55 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1395] Ejemplo 425: Ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico



[1396] El segundo diastereómero eluido (35 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 424 se denominó (*R): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4S$, 681,23; m/z encontrado, 682,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

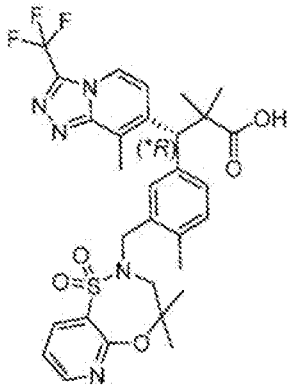
[1397] Ejemplo 430: Ácido (*S)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1398] Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 48, 218 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. Una mezcla de

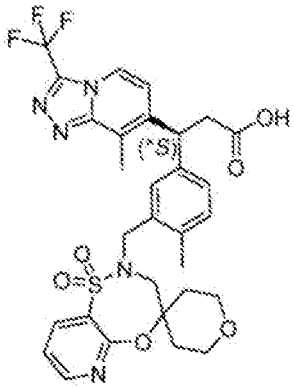
1,1-dióxido de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 82, 784 mg, 0,34 mmol), 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(1-etil-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2,2-propanoato de metilo (226 mg, 0,500 mmol) y Pr_2NEt (0,5 mL) en CH_3CN (3 mL) se agitaron y se calentaron a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró. Se añadió LiOH (3 M, 1 mL) al residuo en THF (1 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 8 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (metanol/CH_2Cl_2 al 10 %) para proporcionar ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (380 mg) EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z encontrado, 632,2 $[M+H]^+$. La mezcla de ácido (3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (380 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IG 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (61 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z encontrado, 632,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1399] Ejemplo 431: Ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1400] El segundo enantiómero eluido (56 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 430 se denominó (**R*): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5S$, 631,21; m/z encontrado, 632,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

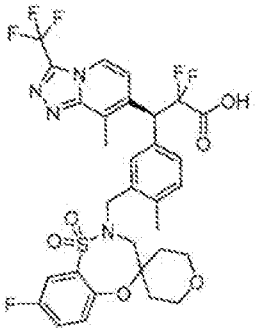
[1401] Ejemplo 432: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1402] Se añadió cloruro de tionilo (50 mg, 0,42 mmol) a (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 26, 120 mg, 0,285 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió iPr_2NEt (0,5 mL) a una mezcla de 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 95 mg, 0,35 mmol) y (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo en CH_3CN (3 mL). La mezcla se agitó a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió NaOH (1 M, 2 mL) al residuo en THF (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (5 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 mediante la adición de la solución acuosa de HCl 1 M. La capa

acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (metanol/CH_2Cl_2 al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 39 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,19; m/z encontrado, 645,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

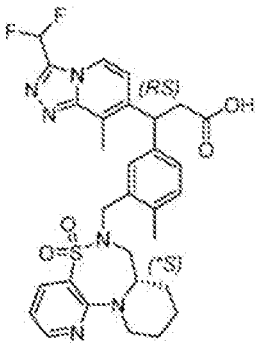
[1403] Ejemplo 433: Ácido (**S*)-2,2-difluoro-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1404] Paso A: (**S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió cloruro de tionilo (200 mg, 1,69 mmol) a (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 26, 519 mg, 1,23 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió iPr_2NEt (0,5 mL) a una mezcla de 8-fluoro-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-pirano] 1,1-dióxido (Intermedio 165, 352 mg, 1,23 mmol) y (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (540 mg, 1,23 mmol) en CH_3CN (3 mL). La mezcla se agitó a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (650 mg, 94,1%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{34}F_4N_4O_6S$, 690,21; m/z encontrado, 690,8 $[M+H]^+$.

[1405] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-difluoro-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de (**S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,434 mmol) se enfrió a -78 ºC en THF (2 mL). A continuación, se añadió LDA (1,17 ml, 1,17 mmol, 1 M en hexano/THF). A continuación, la reacción se agitó a -78 ºC durante 30 min y siguió la adición de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (301 mg, 0,956 mmol). A continuación, la reacción se agitó durante 15 min a -78 ºC y luego se retiró del baño de acetona/hielo seco y se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (metanol/CH_2Cl_2 al 10 %) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 12 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{28}F6N_4O_6S$, 698,64; m/z encontrado, 699,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

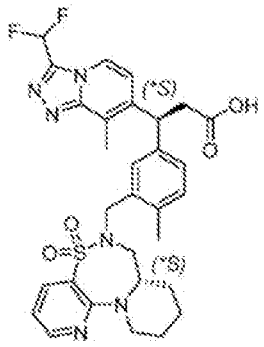
[1406] Ejemplo 446: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,1-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1407] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S))-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,32 ml, 1,63 mmol) a 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 400 mg, 0,99 mmol), (*S)-7,7a,8,9,1 0,1-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-fl[1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 2, 357 mg, 1,41 mmol) y trifenilfosfina (386 mg, 1,47 mmol) en THF (11 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 99%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, se encontraron 638,3 m/z, 639,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

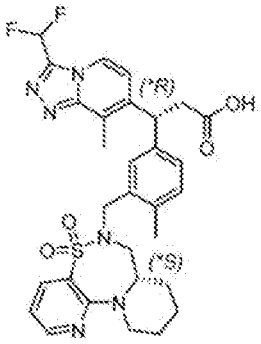
[1408] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*,S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (630 mg, 0,99 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (9,0 ml, 9,0 mmol), THF (9,0 mL) y etanol (0,06 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (595 mg, 99 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, se encontraron 610,2 m/z, 611,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1409] Ejemplo 447: Ácido (*,S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



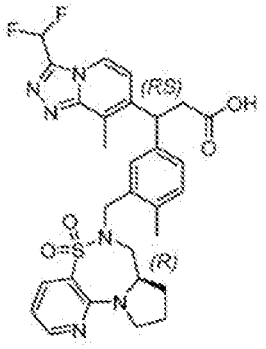
[1410] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 446, 595 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 62 % CO_2, 38 % MeOH (0,3% *i*$PrNH_2$)) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (297 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z encontrado, 611,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1411] Ejemplo 448: Ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5 Ácido]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1412] El segundo isómero eluido (298 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 446 se denominó (*R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z encontrado, 611,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1413] Ejemplo 449: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

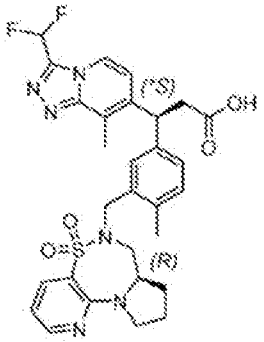


[1414] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,45 ml, 2,28 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 550 mg, 1,36 mmol), (*R*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 4, 457 mg, 1,91 mmol) y trifenilfosfina (529 mg, 2,02 mmol) en THF (10 mL)) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 96%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,3; m/z encontrado, 625,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1415] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenilo)propanoato de etilo (820 mg, 1,31 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (12,0 ml, 12,0 mmol) y THF (12,0 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (778 mg, 99 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z encontrado, 597,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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,

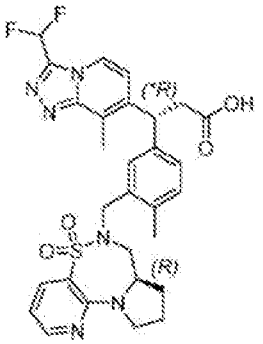
1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H)), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,86 (td, *J* = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 2,26 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H).

[1416] Ejemplo 450: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



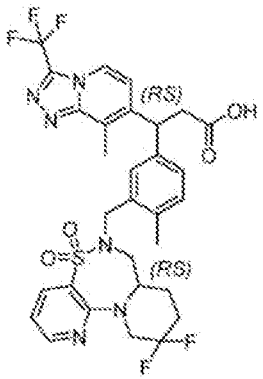
[1417] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenilo)propanoico (Ejemplo 449, 778 mg) se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 55 % CO_2, 45 % MeOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (374 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z encontrado, 597,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1418] Ejemplo 451: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1419] El segundo isómero eluido (389 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 450 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4S$, 596,2; m/z encontrado, 597,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1420] Ejemplo 452: Ácido 3-(3-((10,10-Difluoro-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1421] Paso A: 2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)-5,5-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió carbonato de potasio (145 mg, 1,05 mmol) a una mezcla de 2-(aminometil)-5,5-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,99 mmol), en THF (3,37 mL) y H_2O (0,67 mL). A continuación, se añadió cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (212 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{22}ClF_2N_3O_4S$, 425,1; m/z encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

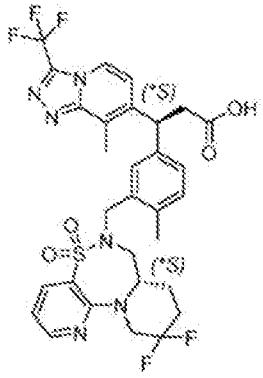
[1422] Paso B: 10,10-Difluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido. Se añadió una solución de TFA al 20 % en DCM (3,27 ml, 42,8 mol) a 2-(((2-cloropiridina)-3-sulfonamido)metil)-5,5-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,94 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 92 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{13}F_2N_3O_2S$, se encontró 289,0 m/z, 290,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1423] Paso C: 3-(3-((10,10-difluoro-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2'),3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,28 ml, 1,42 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 25, 364 mg, 0,84 mmol), 10,10-difluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (250 mg, 0,86 mmol) y trifenilfosfina (336 mg, 1,28 mmol) en THF (9,8 mL)) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 84%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}F_5N_6O_4S$, se encontraron 692,2 m/z, 693,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1424] Paso D: Ácido 3-(3-((10,10-Difluoro-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (500 mg, 0,72 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche, solución acuosa de NaOH 1 M (6,7 ml, 9,0 mmol) y THF (6,7 mL). Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (458 mg, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1425] Ejemplo 453: Ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

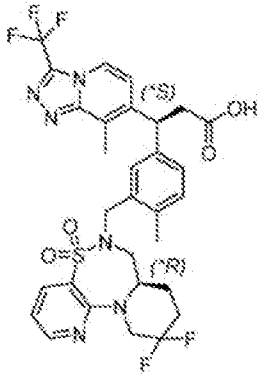


[1426] La mezcla de 4 diastereómeros de ácido 3-(3-((10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d):2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 452, 458 mg) se separó usando dos métodos de separación quirales. La mezcla de 4 diastereómeros se sometió inicialmente al Método de Separación Quiral V: SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 60% CO_2, 40% iPrOH) para proporcionar el Ejemplo 455 y el Ejemplo 456. y una mezcla de los dos diastereómeros restantes (Ejemplo 453 y Ejemplo 454). La mezcla del Ejemplo 453 y el Ejemplo 454 se separó posteriormente usando el Método de Separación Quiral VI: SFC quiral (fase estacionaria: Lux Cellulose-4 5 µm 250 x 21,2 mm, Fase móvil: 70 % CO_2, 30 % EtOH) para proporcionar el Ejemplo 453 y Ejemplo 454. El método de separación quiral, el orden de elución y la estereoquímica designada se tabulan a continuación en la Tabla 5. Cuando la configuración estereoquímica se escribe como, por ejemplo (**S, *R*), con la primera configuración, (**S*), corresponde a la configuración en el carbono 3-propanoico y la segunda configuración, (**R*), corresponde a la estereoquímica en el sultam. La caracterización de ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 453, 78 mg) es como sigue: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Tabla 5: Método de separación quiral, orden de elución y estereoquímica designada para los Ejemplos 453-456

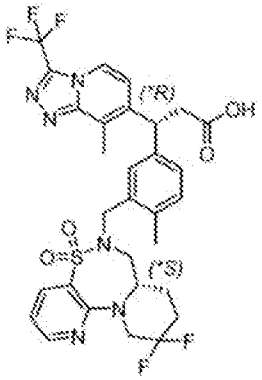
Ejemplo nº	Método de separación quiral/orden de elución	Configuración
453	Método VI, primera elución	(**S, *S*)
454	Método VI, segunda elución	(**S, *R*)
455	Método V, segunda elución	(**R, *S*)
456	Método V, tercera elución	(**R, *R*)

[1427] Ejemplo 454: Ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



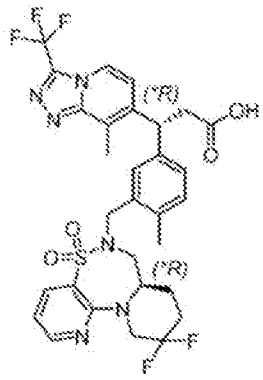
[1428] El compuesto del título (84 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 453 y la Tabla 5. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 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).

[1429] Ejemplo 455: Ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



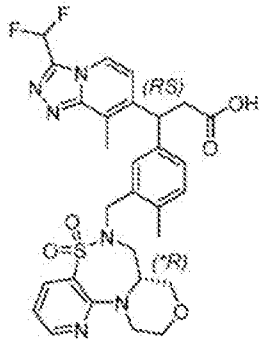
[1430] El compuesto del título (84 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 453 y la Tabla 5. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 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).

[1431] Ejemplo 456: Ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1432] El compuesto del título (97 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 453 y la Tabla 5. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_5N_6O_4S$, 664,2; m/z encontrado, 665,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

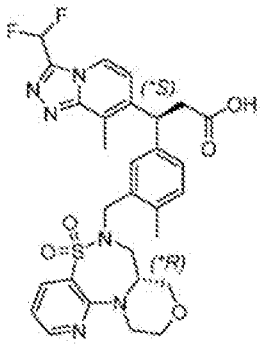
[1433] Ejemplo 457: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1434] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,45 ml, 2,28 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 550 mg, 1,36 mmol), (**R*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[5,5-dióxido de 1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 14, 488 mg, 1,91 mmol) y trifenilfosfina (529 mg, 2,02 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 97%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; m/z encontrado, 641,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1435] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (850 mg, 1,33 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (12 ml, 12 mmol) y THF (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 98 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

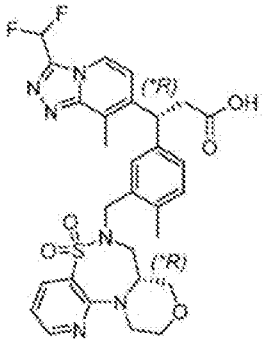
[1436] Ejemplo 458: Ácido (*,S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1437] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 457, 800 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 60% CO_2, 40 % iPrOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (331 mg) se denominó (**S*).

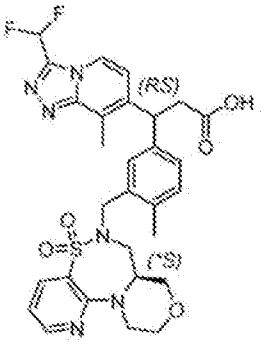
EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,28-7,07 (m, 4H), 6,96-6,83 (m, 2H), 4,98 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 3,83 (d, *J* = 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).

[1438] Ejemplo 459: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1439] El segundo isómero eluido (372 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 458 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1440] Ejemplo 460: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

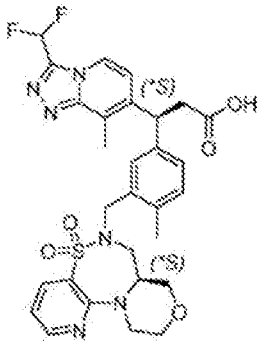


[1441] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,45 ml, 2,28 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,24 mmol), (**S*)-6,7,7a,8,10,11-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 13, 444 mg, 1,74 mmol) y trifenilfosfina (481 mg, 1,83 mmol) en THF (8,7 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 98%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_5S$, 640,2; m/z encontrado, 641,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1442] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (780 mg, 1,22 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (11 ml, 11 mmol) y THF (11 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica

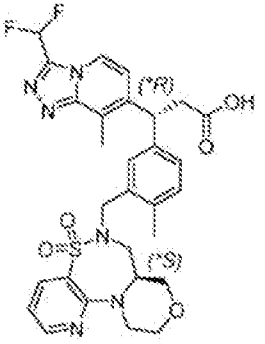
resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (720 mg, 97 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1443] Ejemplo 461: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



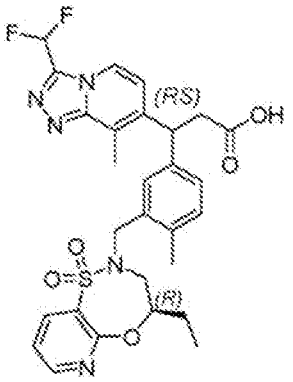
[1444] La mezcla de isómeros del 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 460, 720 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 60% CO_2, 40 % iPrOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (331 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1445] Ejemplo 462: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepina-6(7H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1446] El segundo isómero eluido (386 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 461 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_5S$, 612,2; m/z encontrado, 613,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

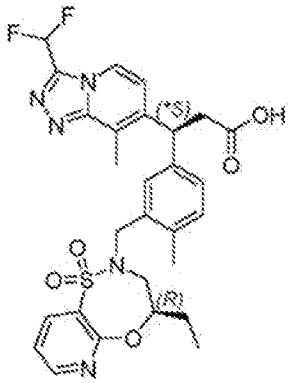
[1447] Ejemplo 463: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1448] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 ml, 2,07 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,24 mmol), (*R*)-4-etil-3,4-dihidro-2H-pirido[2 1,1-dióxido de,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 91, 397 mg, 1,74 mmol) y trifenilfosfina (529 mg, 2,02 mmol) en THF (8,7 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (730 mg, 96%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}F_2N_5O_5S$, 613,2; m/z encontrado, 614,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

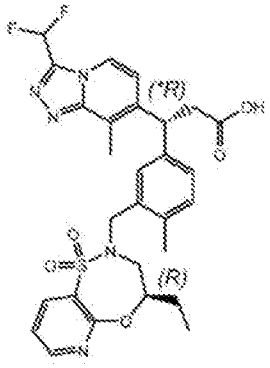
[1449] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (750 mg, 1,22 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (11 ml, 11 mmol) y THF (11 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 91 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z encontrado, 586,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1450] Ejemplo 464: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenilo)propanoico.



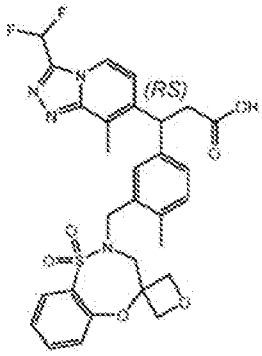
[1451] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 463, 650 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 55 % CO_2, 45 % EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (313 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z encontrado, 586,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 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* = 7,7Hz, 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* = 7,3Hz, 3H).

[1452] Ejemplo 465: Ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenilo)propanoico.



[1453] El segundo isómero eluido (297 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 464 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_5O_5S$, 585,6; m/z encontrado, 586,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

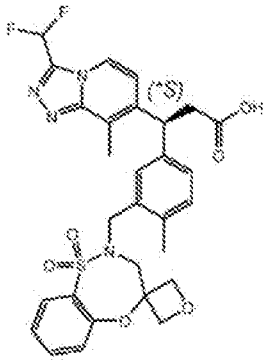
[1454] Ejemplo 466: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H-*il*)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1455] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 ml, 1,66 mmol) a 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 400 mg, 0,99 mmol), 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido (Intermedio 7, 335 mg, 1,39 mmol) y trifenilfosfina (385 mg, 1,47 mmol) en THF (7,0 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 89%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_2N_4O_6S$, 626,2; m/z encontrado, 627,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

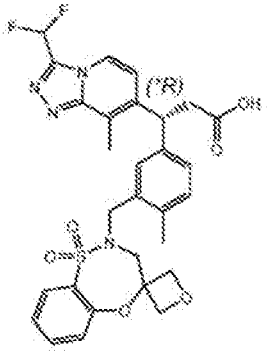
[1456] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (550 mg, 0,88 mmol), NaOH acuoso 1 M (8,1 ml, 8,1 mmol) y THF (8,1 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 6 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).

[1457] Ejemplo 467: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dioxidespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1458] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 466, 500 mg) Se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 55% CO_2, 45% EtOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (199 mg) se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 24 g, fase móvil: gradiente de 90 % de DCM, 10 % de MeOH a 85 % de DCM, 15 % de MeOH) para proporcionar el isómero (172 mg) que fue designado (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,2; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

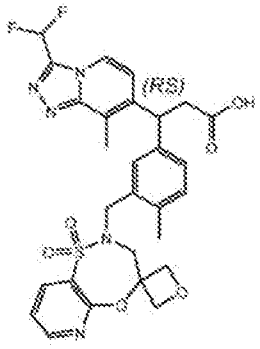
[1459] Ejemplo 468: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dioxidespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1460] El segundo isómero eluido (209 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 467 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6S$, 598,6; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

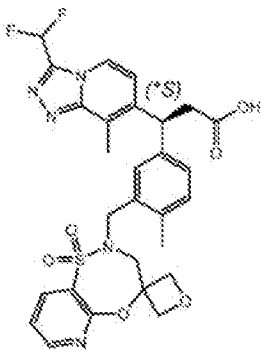
[1461] Ejemplo 469: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1462] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1)'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 ml, 1,66 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 400 mg, 0,99 mmol), 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59, 337 mg, 1,39 mmol) y trifenilfosfina (385 mg, 1,47 mmol) en THF (7,0 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Se secaron fracciones orgánicas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 87%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; m/z encontrado, 628,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

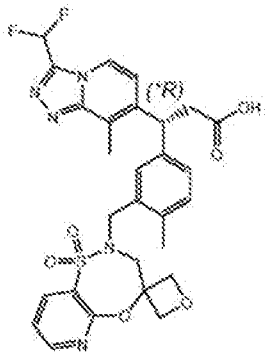
[1463] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (540 mg, 0,86 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (8 ml, 8 mmol) y THF (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 93 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z encontrado, 600,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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, 7,7Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

[1464] Ejemplo 470: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



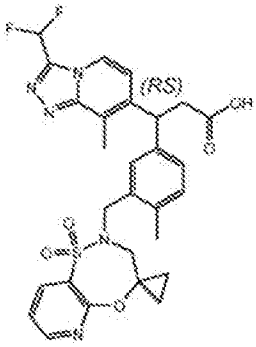
[1465] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 469, 480 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 55 % CO_2, 45 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (223 mg) se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 24 g, fase móvil: gradiente de 90 % de DCM, 10 % de MeOH a 85 % de DCM, 15 % de MeOH) para proporcionar el isómero (213 mg) que fue designado (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z encontrado, 600,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 6 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).

[1466] Ejemplo 471: Ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1467] El segundo isómero eluido (202 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 470 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_6S$, 599,2; m/z encontrado, 600,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 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).

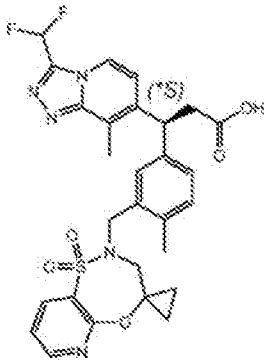
[1468] Ejemplo 472: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1469] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1)'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 ml, 1,66 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 400 mg, 0,99 mmol), 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 5, 224 mg, 0,99 mmol) y trifenilfosfina (414 mg, 1,58 mmol) en THF (13 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 91%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z encontrado, 612,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

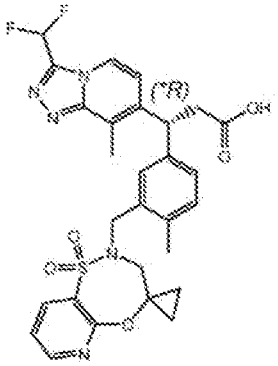
[1470] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (550 mg, 0,90 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (8,3 ml, 8,3 mmol), THF (8,3 mL) y etanol (0,05 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 99 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z encontrado, 584,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1471] Ejemplo 473: Ácido (*,S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenilo)propanoico.



[1472] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 472, 520 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 55 % CO_2, 45 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (254 mg) se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: gradiente de 90 % de DCM, 10 % de MeOH a 80 % de DCM, 20 % de MeOH) para proporcionar el isómero (235 mg) que fue designado (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z encontrado, 584,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 6 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).

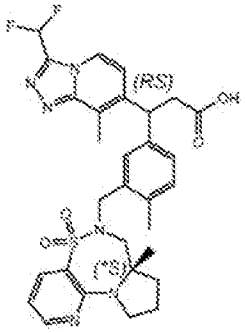
[1473] Ejemplo 474: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1474] El segundo isómero eluido (202 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 473 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5S$, 583,3; m/z encontrado, 584,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

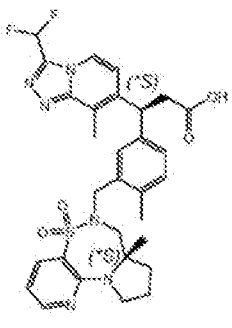
[1475] Ejemplo 475: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico.



[1476] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (347 mg, 1,51 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 400 mg, 0,99 mmol), (**S*)-7ametil-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 39, 326 mg, 1,29 mmol) y trifenilfosfina (403 mg, 1,54 mmol) en THF (12 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 79%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{36}F_2N_6O_4S$, 638,9; m/z encontrado, 638,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

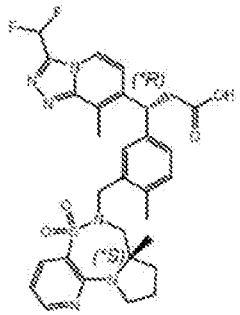
[1477] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (500 mg, 0,78 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (7,2 ml, 7,2 mmol), THF (7,2 mL) y etanol (0,05 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche de. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 92 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z encontrado, 611,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1478] Ejemplo 476: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)fenil)propanoico.



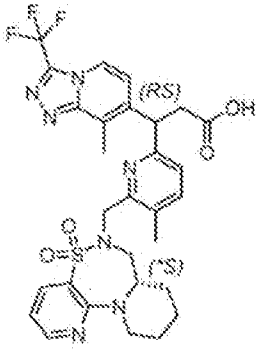
[1479] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 475, 440 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil isocrática: 60% CO_2, 40% EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (195 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z encontrado, 611,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1480] Ejemplo 477: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-7ametil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1481] El segundo isómero eluido (202 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 476 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4S$, 610,2; m/z encontrado, 611,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

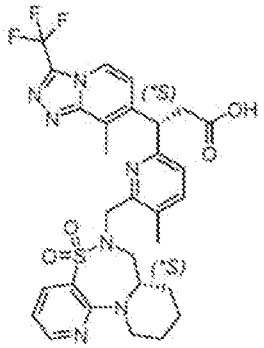
[1482] Ejemplo 478: Ácido 3-(6-(((*,S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1483] Paso A: 3-(6-((((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,15 ml, 0,78 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 200 mg, 0,47 mmol), (**S*)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 2, 170 mg, 0,67 mmol) y trifenilfosfina (184 mg, 0,70 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (311 mg, 99%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_3N_7O_4S$, 657,8; m/z encontrado, 657,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

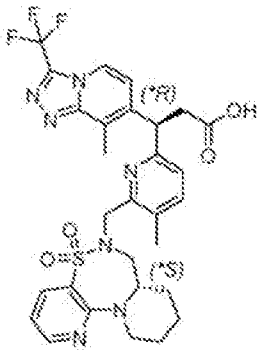
[1484] Paso B: 3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo (311 mg, 0,47 mmol), solución acuosa NaOH 1 M (4,4 mL, 4,4 mmol), THF (4,4 mL) y etanol (0,03 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10%) para proporcionar el compuesto del título (296 mg, 99%) como una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 94 % DCM, 6 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (286 mg). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z encontrado, 629,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1485] Ejemplo 479: Ácido (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1486] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 478, 286 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 50 % CO_2, 50 % EtOH) para producir dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (124 mg) se purificó adicionalmente usando CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % DCM, 3 % MeOH) para proporcionar el diastereómero (117 mg) que se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z encontrado, 629,9 $[M]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, *J* = 4,6, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,64 (dt, *J* = 10,3,5,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 14,3, 4,2 Hz, 2H), 3,73 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,63-3,48 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 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 (dd, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 3H).

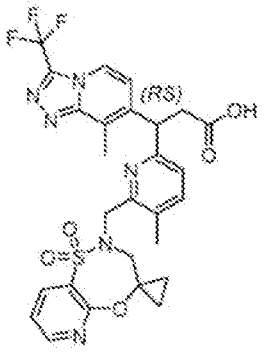
[1487] Ejemplo 480: Ácido (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1488] El segundo diastereómero eluido (130 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 479 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$, 629,2; m/z encontrado, 629,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

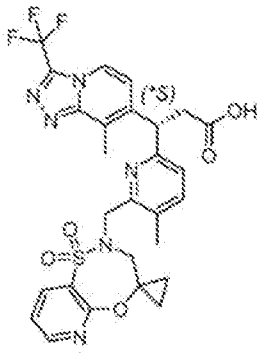
[1489] Ejemplo 481: (*R/S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3' *H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



[1490] Paso A: 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (149 mg, 0,65 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 180 mg, 0,43 mmol), 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 5, 96,4 mg, 0,43 mmol) y trifenilfosfina (177 mg, 0,68 mmol) en THF (5,8 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 93%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_5S$, 630,2; m/z encontrado, 630,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

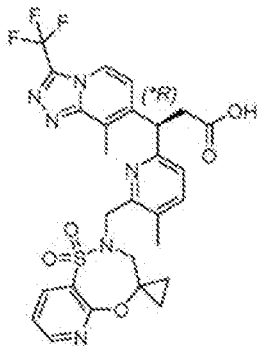
[1491] Paso B: 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,40 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3,7 ml, 3,7 mmol), THF (3,7 mL) y etanol (0,02 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 96 %) en forma de una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 95 % DCM, 5 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (220 mg, 92 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 602,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1492] Ejemplo 482: Ácido (**S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



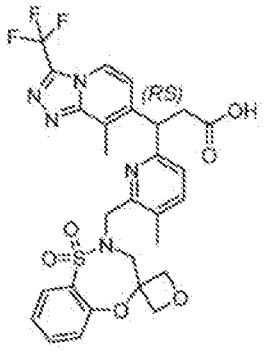
[1493] La mezcla de isómeros de ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 481, 220 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (100 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 602,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1494] Ejemplo 483: Ácido (**R*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1495] El segundo enantiómero eluido (100 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 482 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_5S$, 602,2; m/z encontrado, 602,8 $[M]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 6 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).

[1496] Ejemplo 484: Ácido 3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

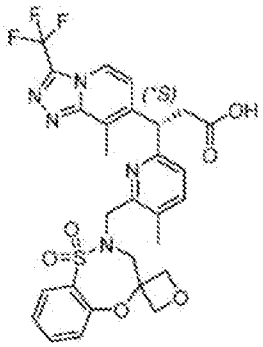


[1497] Paso A: 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 ml, 0,88 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 220 mg, 0,52 mmol), 2,3-dihidroespiro[benzo[b][1,4,5]]oxatiazepina-4,3'-oxetano] 1,1-dióxido (Intermedio 7, 0,74 mmol) y trifenilfosfina (203 mg, 0,77 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 92%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 645,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

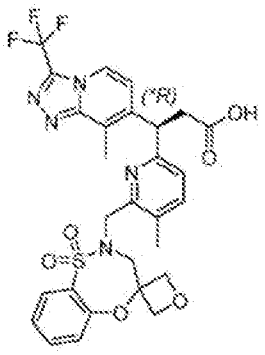
[1498] Paso B: 3-(6-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (310 mg, 0,48 mmol), Se agitó una solución acuosa de NaOH 1 M (4,4 ml, 4,4 mmol), THF (4,4 mL) y etanol (0,03 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (292 mg, 98 %) como una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH) para proporcionar el compuesto del título (284 mg, 96 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 617,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1499] Ejemplo 485: Ácido (**S*)-3-(6-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



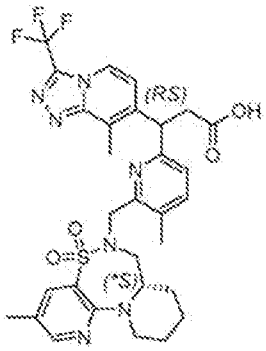
[1500] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 484, 292 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (100 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 617,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1501] Ejemplo 486: Ácido (**R*)-3-(6-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1502] El segundo enantiómero eluido (100 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 485 se denominó (*R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 617,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1503] Ejemplo 487: Ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.

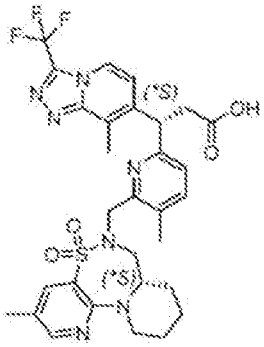


[1504] Paso A: 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,08 ml, 0,39 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 100 mg, 0,24 mmol), (*S*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 77, 90 mg, 0,34 mmol), y trifenilfosfina (92 mg, 0,35 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 94%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,9; m/z encontrado, 671,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1505] Paso B: Ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,22 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2 ml, 2 mmol), THF (2 mL) y etanol (0,01 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10%) para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 95%) como una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % DCM, 3 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (126 mg, 88 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z

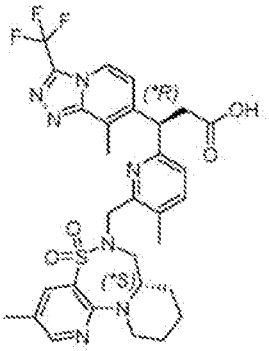
encontrado, 643,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21-8,09 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 16,1, 7,2 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 25,8, 7,8 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,56 (dt, *J* = 12,4, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 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).

[1506] Ejemplo 488: Ácido (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



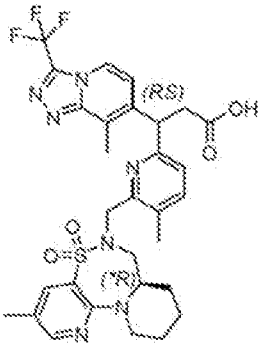
[1507] La mezcla de isómeros del ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico (Ejemplo 487, 126 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 30 % CO_2, 70% MeOH) para producir dos diasterómeros. El primer diastereómero eluido (44 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 643,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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 7,3 5 (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).

[1508] Ejemplo 489: Ácido (**R*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1509] El segundo diastereómero eluido (47 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 488 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 643,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

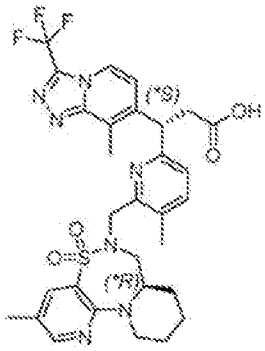
[1510] Ejemplo 490: Ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1511] Paso A: 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 ml, 0,47 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 120 mg, 0,28 mmol), (**R*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 117 108 mg, 0,40 mmol) y trifenilfosfina (111 mg, 0,42 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 94%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{36}F_3N_7O_4S$, 671,7; m/z encontrado, 671,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

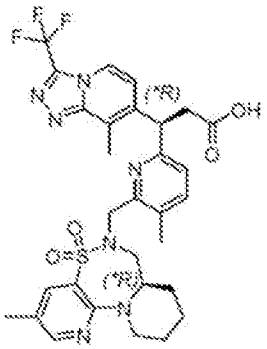
[1512] Paso B: Ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,27 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,5 ml, 2,5 mmol), THF (2,5 mL) y etanol (0,02 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (162 mg, 94 %) en forma de una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (152 mg, 88 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 643,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1513] Ejemplo 491: Ácido (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



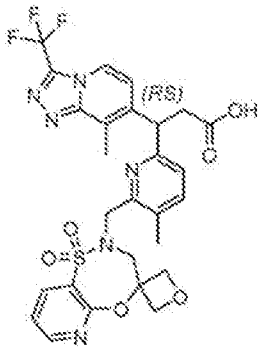
[1514] La mezcla de isómeros del ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico (Ejemplo 490, 152 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 30 % CO_2, 70% MeOH) para producir dos diasterómeros. El primer diastereómero eluido (55 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 643,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1515] Ejemplo 492: Ácido (**R*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1516] El segundo diastereómero eluido (58 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 491 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_4S$, 643,2; m/z encontrado, 643,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1517] Ejemplo 493: Ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

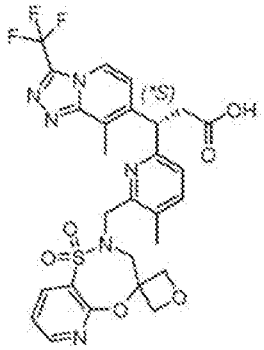


[1518] Paso A: 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,08 ml, 0,39 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 100 mg, 0,24 mmol), 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59, 81 mg, 0,34 mmol) y trifenilfosfina (92,1 mg, 0,35 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 46%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,6; m/z encontrado, 646,9 $[M]^+$.

[1519] Paso B: Ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-

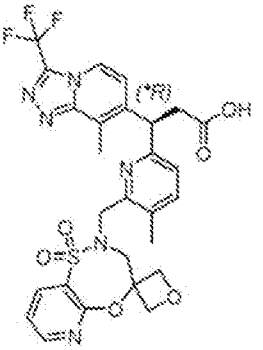
(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,11 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (1 ml, 1 mmol), THF (1 mL) y etanol (0,01 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 79 %) en forma de una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (43 mg, 64 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z encontrado, 618,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1520] Ejemplo 494: Ácido (**S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



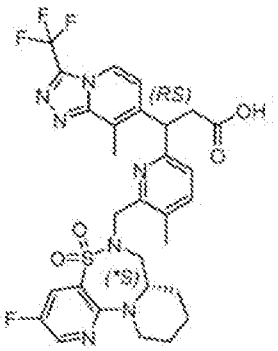
[1521] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(*3'H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 493, 43 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 30 % CO_2, 70 % MeOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (21 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z encontrado, 618,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1522] Ejemplo 495: Ácido (**R*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1523] El segundo enantiómero eluido (22 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 494 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{25}F_3N_6O_6S$, 618,2; m/z encontrado, 618,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

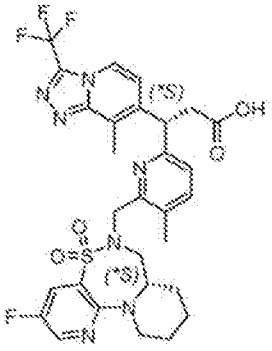
[1524] Ejemplo 496: Ácido 3-(6-((((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d):2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1525] Paso A: 3-(6-((((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,12 ml, 0,59 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 150 mg, 0,34 mmol), (*S)-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 78, 137 mg, 0,50 mmol), y trifenilfosfina (138 mg, 0,53 mmol) en THF (4 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 83%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_4N_7O_4S$, 675,7; m/z encontrado, 675,8 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1526] Paso B: 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene etilo 3-(6-((((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,30 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol) y THF (1,5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 94 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z encontrado, 647,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

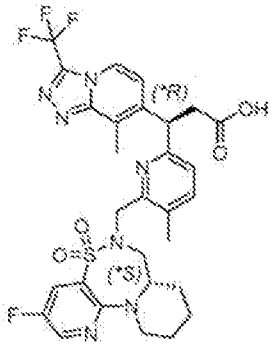
[1527] Ejemplo 497: Ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1528] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico

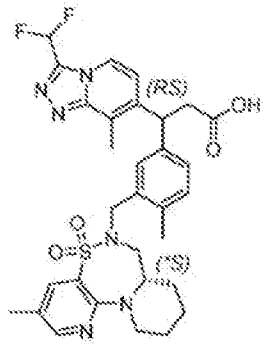
(Ejemplo 496, 180 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 70% CO_2, 30 % de iPrOH) para producir dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (78 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z encontrado, 647,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1529] Ejemplo 498: Ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1530] El segundo diastereómero eluido (80 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 497 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_4N_7O_4S$, 647,2; m/z encontrado, 647,8 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

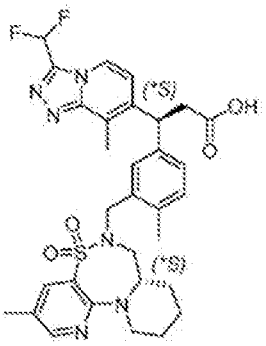
[1531] Ejemplo 499: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



[1532] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,20 ml, 1,02 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 250 mg, 0,62 mmol), (*S)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 77, 235 mg, 0,88 mmol) y trifenilfosfina (241 mg, 0,92 mmol) en THF (7 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 94%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,3; m/z encontrado, 652,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

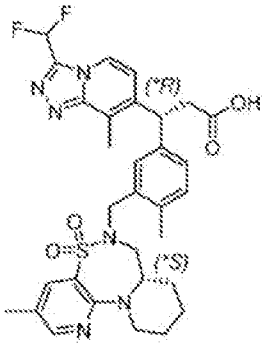
[1533] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (380 mg, 0,58 mmol) se agitaron solución acuosa de NaOH 1 M (5,4 ml, 5,4 mmol), THF (5,4 mL) y etanol (0,03 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (348 mg, 96 %) como una espuma blanca que se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 97 % DCM, 3 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (338 mg, 93 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1534] Ejemplo 500: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



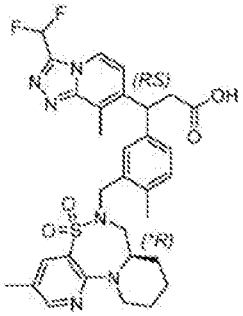
[1535] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 499, 338 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 45 % CO_2, 55% MeOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (157 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1536] Ejemplo 501: Ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



[1537] El segundo isómero eluido (145 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 500 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

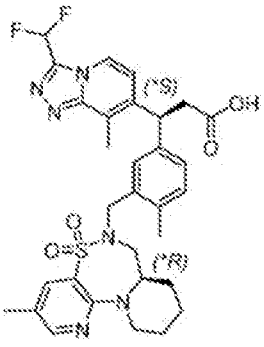
[1538] Ejemplo 502: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



[1539] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,22 ml, 1,14 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 280 mg, 0,69 mmol), (**R*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 117, 264 mg, 0,99 mmol) y trifenilfosfina (270 mg, 1,03 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 99%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{38}F_2N_6O_4S$, 652,8; m/z encontrado, 652,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

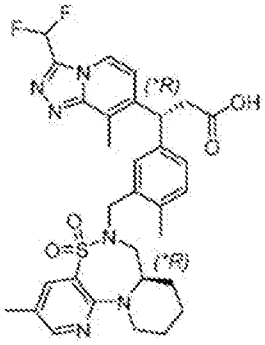
[1540] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (450 mg, 0,69 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (6,4 ml, 6,4 mmol), THF (6,4 mL) y etanol (0,04 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (428 mg, 99 %) como una espuma blanca que se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 97 % DCM, 3 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título (418 mg, 97 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1541] Ejemplo 503: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



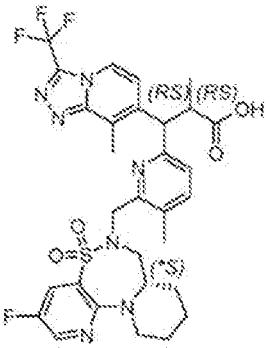
[1542] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 502, 418 mg) se purificaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil isocrática: 50 % CO_2, 50% EtOH) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (174 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1543] Ejemplo 504: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



[1544] El segundo isómero eluido (174 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 503 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_4S$, 624,2; m/z encontrado, 624,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1545] Ejemplo 505: 3-(6-((((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d):2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

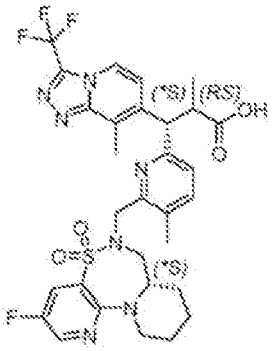


[1546] Paso A: 3-(6-((((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (1,07 ml, 2 M en THF/heptano/etilbenceno, 2,13 mmol) a -78 ºC a 3-(6-((((**S*)-3-fluoro-5,5-etil)dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 496, Paso A, 1,20 g, 1,78 mmol) en THF (23 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,44 ml, 7,10 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: DCM al 30 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 37 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_4N_7O_4S$, 689,2; m/z encontrado, 689,9 $[M+H]^+$.

[1547] Paso B: 3-(6-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-

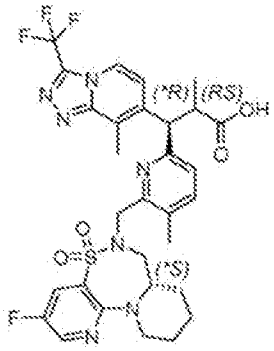
metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (110 mg, 0,16 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol), THF (1,5 mL) y se agitó etanol (0,05 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-10 % de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 95 %) como una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda irregular, 40 g, fase móvil: 97 % DCM, 3 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z encontrado, 661,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 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).

[1548] Ejemplo 506: (3**S*)-3-(6-(((S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1549] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 505, 100 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil : 30% CO_2, 70% MeOH) para producir dos diasterómeros. El primer diastereómero eluido (40 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z encontrado, 661,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

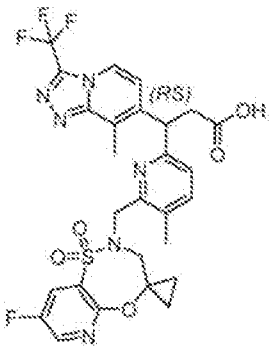
[1550] Ejemplo 507: Ácido (3**R*)-3-(6-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1551] El segundo isómero eluido (50 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 506 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_4N_7O_4S$, 661,2; m/z encontrado, 661,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

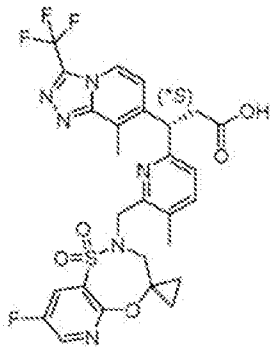
[1552] Ejemplo 508: Ácido 3-(6-((8'-Fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1553] Paso A: 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,38 ml, 1,95 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 500 mg, 1,18 mmol), 8′-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 80, 411 mg, 1,68 mmol) y trifenilfosfina (460 mg, 1,76 mmol) en THF (13 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 91%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_4N_6O_5S$, 648,2; m/z encontrado, 649,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

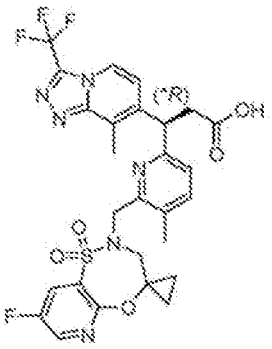
[1554] Paso B: Ácido 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene etil 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de etilo (700 mg, 1,08 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (10 ml, 10 mmol) y THF (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (657 mg, 98 %) como una espuma blanca. Esta espuma se purificó adicionalmente mediante CL preparativa (fase estacionaria: irregular 15-40 mm 50 g Merck, fase móvil: 0,4 % H_2O, 95 % DCM, 5 % MeOH) para proporcionar el compuesto del título (537 mg, 80 %) como espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z encontrado, 621,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1555] Ejemplo 509: Ácido (*S)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



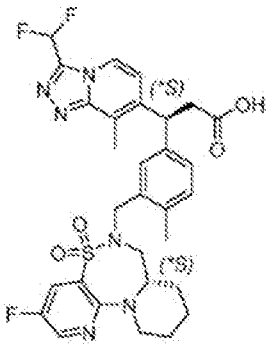
[1556] La mezcla de isómeros del ácido 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 508, 537 mg) se separó mediante SFC quiral (Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido (233 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z encontrado, 621,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 6,6Hz, 1H).

[1557] Ejemplo 510: Ácido (**R*)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1558] El segundo enantiómero eluido (225 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 509 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{24}F_4N_6O_5S$, 620,6; m/z encontrado, 621,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1559] Ejemplo 511: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

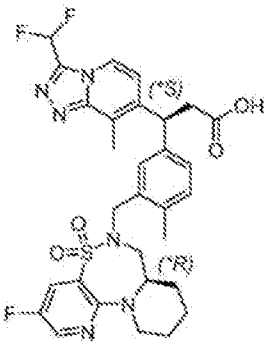


[1560] Paso A: (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió

azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 2,04 mmol) a una mezcla agitada de (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Intermedio 167, 500 mg, 1,24 mmol), (*S)-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (intermedio 78, 478 mg, 1,76 mmol) y trifenilfosfina (482 mg, 1,84 mmol) en THF (14 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 92%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; m/z encontrado, 656,9 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1561] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (550 mg, 0,84 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (7,7 ml, 7,7mmol) y THF (7,7 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (504 mg, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1562] Ejemplo 512: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

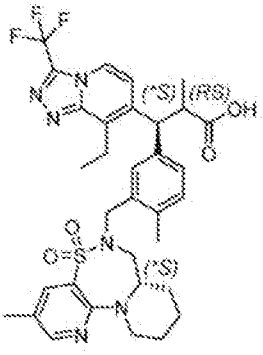


[1563] Paso A: (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 2,04 mmol) a una mezcla agitada de (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Intermedio 167, 500 mg, 1,24 mmol), (*S)-3-fluoro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 79, 478 mg, 1,76 mmol) y trifenilfosfina (482 mg, 1,84 mmol) en THF (14 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 74%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_6N_6O_4S$, 656,7; m/z encontrado, 657,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1564] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (600 mg, 0,91 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (8,4 ml, 8,4 mmol) y THF (8,4 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche.

Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 96 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_4S$, 628,7; m/z encontrado, 629,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1565] Ejemplo 513: Ácido' (3**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.



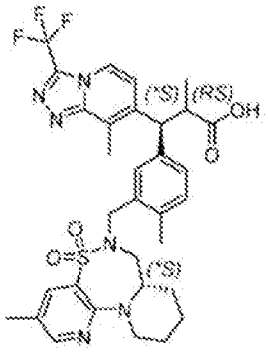
[1566] Paso A: (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 ml, 3,91 mmol) a una mezcla agitada de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 1,00 g, 2,37 mmol), (**S*)-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (intermedio 77, 901 mg, 3,37 mmol) y trifenilfosfina (923 mg, 3,52 mmol) en THF (27 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 82%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z encontrado, 671,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1567] Paso B: (3**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (2,91 ml, 1 M en hexano/THF, 2,91 mmol) a -78 ºC a (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3)-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (1,30 g, 1,94 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,24 ml, 3,88 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: DCM/EtOAc al 30%) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 11%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,8; m/z encontrado, 699,3 $[M+H]^+$.

[1568] Paso C: (3**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene (3**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (150 mg, 0,21 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2 ml, 2 mmol) y THF (2 mL) se agitó a 50 ºC durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 79 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z encontrado, 671,2 $[M+H]^+$. RMN

^{1}H (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).

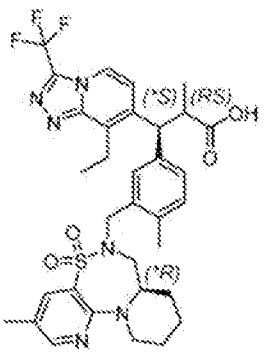
[1569] Ejemplo 514: (3**S*)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1570] Paso A: Etil (3**S*)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (2,91 ml, 1 M en hexano/THF, 2,91 mmol) a -78 ºC a (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3)-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 513, Paso A, 1,30 g, 1,94 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,24 ml, 3,88 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: DCM al 30 %/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 15 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z encontrado, 685,3 $[M+H]^+$.

[1571] Paso B: Ácido (3**S*)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene (3**S*)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,29 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,7 ml, 2,7 mmol) y THF (2,7 mL) se agitó a 50 ºC durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 79 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 656,2 $[M]^+$. RMN ^{1}H (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).

[1572] Ejemplo 515: Ácido (3**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.

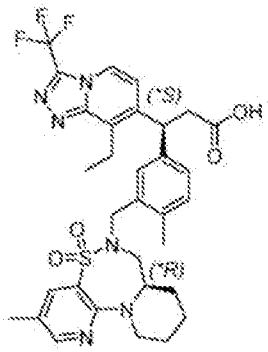


[1573] Paso A: (**S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 ml, 3,91 mmol) a una mezcla agitada de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 26, 1,00 g, 2,37 mmol), (**R)*-3-metil-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (intermedio 117 901 mg, 3,37 mmol) y trifenilfosfina (923 mg, 3,52 mmol) en THF (27 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 88%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z encontrado, 671,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1574] Paso B: (3*,S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (3,13 ml, 1 M en hexano/THF, 3,13 mmol) a -78 ºC a (**S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-3)-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (1,40 g, 2,09 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,26 ml, 4,17 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC ácida preparativa (TFA al 0,05 % en agua, TFA al 0,05 % en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 21 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{41}F_3N_6O_4S$, 698,3; m/z encontrado, 699,3 $[M+H]^+$.

[1575] Paso C: Ácido (3**S)*-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene (3**S)*-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (250 mg, 0,36 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3,3 ml, 3,3 mmol) y THF (3,3 mL) se agitó a 50 ºC durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 48 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_4S$, 670,8; m/z encontrado, 671,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1576] Ejemplo 516: Ácido (**S)*-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.

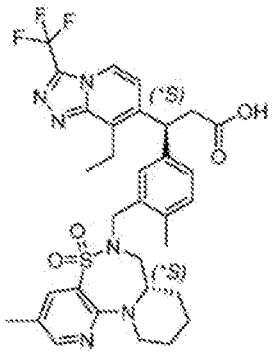


[1577] Paso A: (**S)*-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metilo)-3-(((**R)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (3,13 ml, 1 M en hexano/THF, 3,13 mmol) a -78 ºC a (**S)*-3-(4-metil-3-(((**R)*-3)-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 515, Paso A, 1,40 g, 2,09 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,26 ml, 4,17 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC ácida preparativa (TFA al 0,05 % en agua, TFA al 0,05 % en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 5 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z encontrado, 685,3 $[M+H]^+$.

[1578] Paso B: Ácido (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,1 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (0,9 ml, 0,9 mmol) y THF (0,9 mL) se agitaron a 50 ºC durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 49 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,7; m/z encontrado, 657,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1579] Ejemplo 517: Ácido (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico.

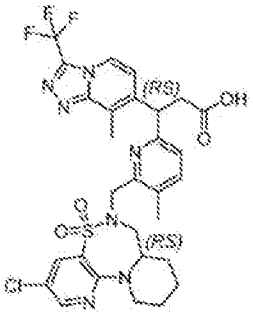


[1580] Paso A: (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metilo)-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de LDA (2,91 ml, 1 M en hexano/THF, 2,91 mmol) a -78 ºC a (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3)-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 513, Paso A, 1,30 g, 1,94 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota yodometano (0,24 ml, 3,88 mmol) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC ácida preparativa (0,05 % de TFA en agua, 0,05 % de TFA en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 6 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_6O_4S$, 684,8; m/z encontrado, 685,3 $[M+H]^+$.

[1581] Paso B: Ácido (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene (**S*)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoato de etilo (80 mg, 0,12 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,7 ml, 2,7 mmol) y THF (2,7 mL) se agitaron a 50 ºC durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 45 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_4S$, 656,2; m/z encontrado, 657,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

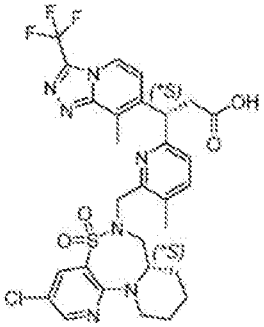
[1582] Ejemplo 518: Ácido 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1583] Paso A: 3-(6-((3-cloro-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (303 mg, 1,32 mmol) a una mezcla agitada de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Ejemplo 33, Paso B, 367 mg, 0,87 mmol), 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 152 300 mg, 1,04 mmol) y trifenilfosfina (343 mg, 1,31 mmol) en THF (11 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 91%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}QF_3N_7O_4S$, 692,2; m/z encontrado, 692,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1584] Paso B: Ácido 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (550 mg, 0,80 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,4 ml, 2,4 mmol) y THF (20 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (487 mg, 92 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1585] Ejemplo 519: Ácido (**S*)-3-(6-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

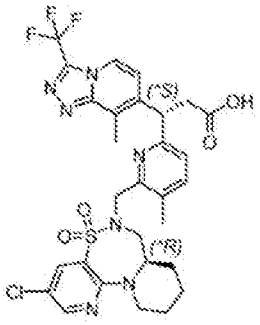


[1586] La mezcla de 4 diastereómeros de 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 518, 487 mg) se separó usando dos métodos de separación quirales. La mezcla de 4 diastereómeros se sometió inicialmente al Método de Separación Quiral VII: SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 45% CO_2, 55% EtOH) para proporcionar el Ejemplo 519 y el Ejemplo 520. y una mezcla de los dos diastereómeros restantes (Ejemplo 521 y Ejemplo 522). La mezcla del Ejemplo 521 y el Ejemplo 522 se separó posteriormente usando el Método de Separación Quiral VIII: SFC quiral (fase estacionaria: Daicel Chiralpak IG 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % EtOH) para proporcionar el Ejemplo 521 y el Ejemplo 522. El método de separación quiral, el orden de elución y la estereoquímica designada se tabulan a continuación en la Tabla 6. Cuando la configuración estereoquímica se escribe como, por ejemplo (**S, *R)*, con la primera configuración, (**S)*, corresponde a la configuración en el carbono 3-propanoico y la segunda configuración, (**R)*, corresponde a la estereoquímica en el sultam. La caracterización de ácido (**S)*-3-(6-(((**S)*-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 519, 92 mg) es como sigue: EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Tabla 6: Método de separación quiral, Orden de elución y estereoquímica designada para los Ejemplos 519-522

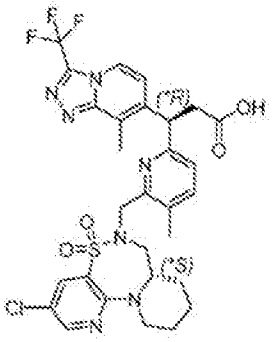
Ejemplo nº	Método de separación quiral/orden de elución	Configuración
519	Método VII, segunda elución	*(*S, *S)*
520	Método VII, tercera elución.	*(*S, *R)*
521	Método VIII, primera elución	*(*R, *S)*
522	Método VIII, segunda elución	*(*R, *R)*

[1587] Ejemplo 520: Ácido (**S)*-3-(6-(((**R)*-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



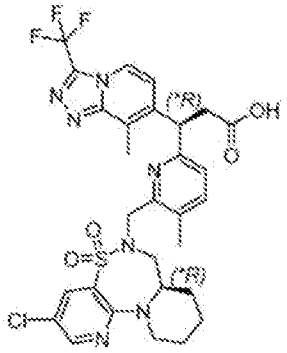
[1588] El compuesto del título (124 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 519 y la Tabla 6. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d*, J* = 2,5 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,44 (d*, J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d*, J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d*, J* = 7,7Hz, 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).

[1589] Ejemplo 521: Ácido (**R)*-3-(6-(((**S)*-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



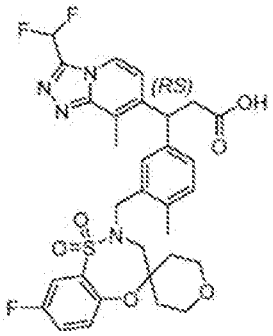
[1590] El compuesto del título (75 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 519 y la Tabla 6. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 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).

[1591] Ejemplo 522: Ácido (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1592] El compuesto del título (141 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 519 y la Tabla 6. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}ClF_3N_7O_4S$, 663,2; m/z encontrado, 664,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1593] Ejemplo 523: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

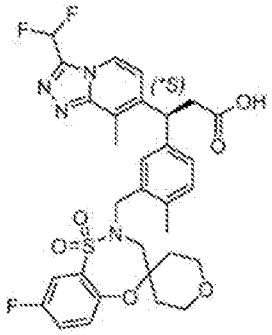


[1594] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de di *terc*-butilo (DBAD, 368 mg, 1,56 mmol) a una mezcla en agitación de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 421 mg, 1,04 mmol), 8-fluoro-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-pirano] 1,1-dióxido (intermedio 165, 300 mg, 1,04 mmol) y trifenilfosfina (411 mg, 1,57 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, 97%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{35}F_3N_4O_6S$, 672,7; m/z encontrado, 673,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1595] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene

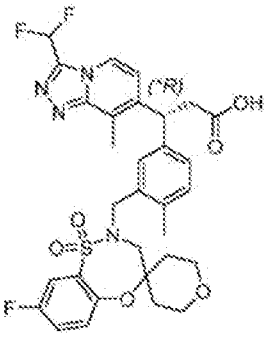
3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (680 mg, 1,01 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3 ml, 3 mmol) y THF (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agitó una solución acuosa de HCl 1 M. se añadió hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y la mezcla bifásica resultante fueron separados. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (624 mg, 96 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1596] Ejemplo 524: Ácido (*,S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



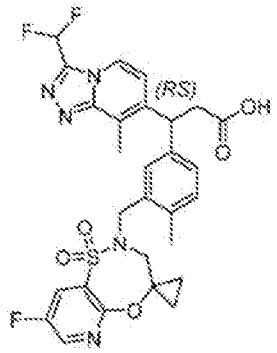
[1597] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 523, 624 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: etilpiridina 5 µm 150 x 30 mm, fase móvil: 60 % CO_2, 40 % MeOH), seguido de SFC quiral (estacionario). fase: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 50% CO_2, 50% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (261 mg) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1598] Ejemplo 525: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1599] El segundo isómero eluido (258 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 524 se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{31}F_3N_4O_6S$, 644,2; m/z encontrado, 645,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

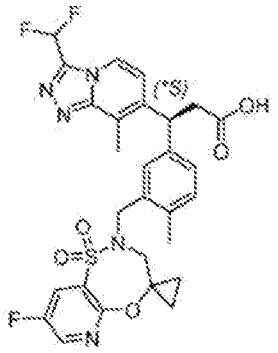
[1600] Ejemplo 526: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1601] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de di *terc*-butilo (437 mg, 1,86 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,23 mmol), 8′-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 80, 303 mg, 1,24 mmol) y trifenilfosfina (488 mg, 1,86 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 99%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z encontrado, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1602] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (780 mg, 1,24 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (12,4 ml, 12,4 mmol) y THF (12,4 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (737 mg, 98 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z encontrado, 602,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

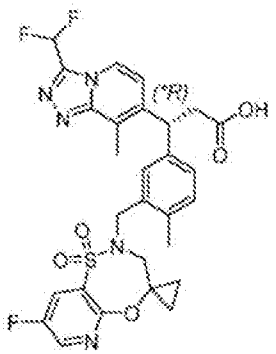
[1603] Ejemplo 527: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1604] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 526, 737 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: etilpiridina 5 µm 150 x 30 mm, Fase móvil: 60 % CO_2, 40 % MeOH),

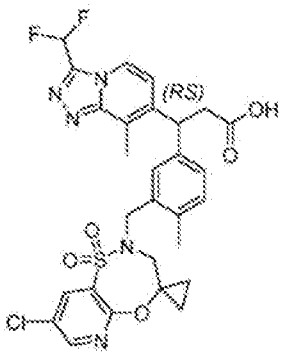
seguido de SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 55% CO_2, 45% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (309 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z encontrado, 602,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[1605] Ejemplo 528: Ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1606] El segundo isómero eluido (307 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 527 se denominó (*R). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_5S$, 601,2; m/z encontrado, 602,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1607] Ejemplo 529: Ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

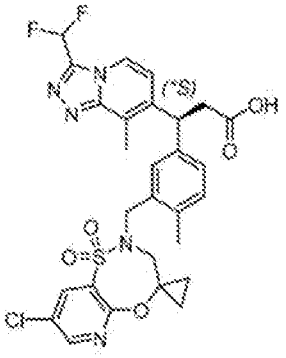


[1608] Paso A: 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,12 g, 4,87 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 1,21 g, 3,00 mmol), 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 96, 900 mg, 3,45 mmol) y trifenilfosfina (1,28 g, 4,89 mmol) en THF (45 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, 93%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 646,1; m/z encontrado, 646,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1609] Paso B: Ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (500 mg, 0,77 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3 ml, 3

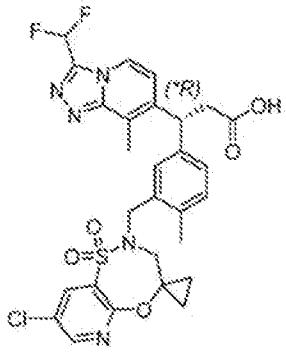
mmol) y THF (4 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 63 %) en forma de un aceite. EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z encontrado, 618,1 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1610] Ejemplo 530: Ácido (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



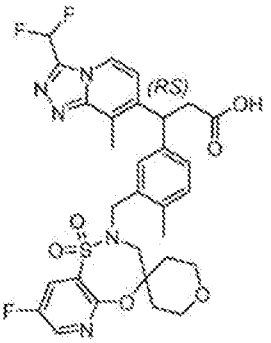
[1611] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 529, 300 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 55 % CO_2, 45 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (150 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z encontrado, 618,1 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1612] Ejemplo 531: Ácido (**R*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



[1613] El segundo isómero eluido (150 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 530 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{26}ClF_2N_5O_5S$, 618,1; m/z encontrado, 618,1 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

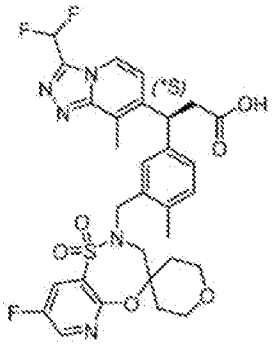
[1614] Ejemplo 532: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1615] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de di *terc*-butilo (206 mg, 1,30 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 350 mg, 0,87 mmol), 8′-fluoro-2,2',3,3',5, 1',1'-dióxido de 6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] (Intermedio 166, 300 mg, 1,04 mmol) y trifenilfosfina (341 mg, 1,30 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 94%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_6S$, 673,7; m/z encontrado, 674,2 $[M+H]^+$.

[1616] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-*il*)metil)-4-metilfenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (600 mg, 0,89 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3,6 ml, 3,6 mmol), THF (4,4 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 96 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 646,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

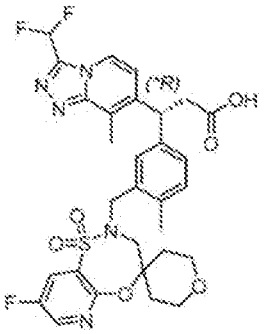
[1617] Ejemplo 533: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1618] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (Ejemplo 532, 550 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % EtOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (233 mg) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 646,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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,

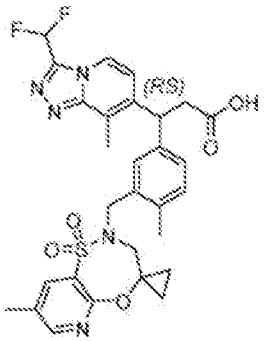
6,2 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 5H), 3,04 (dd, *J* = 15,6, 9,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,20-1,11 (m, 1H).

[1619] Ejemplo 534: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.



[1620] El segundo isómero eluido (228 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 533 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 646,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1621] Ejemplo 535: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.

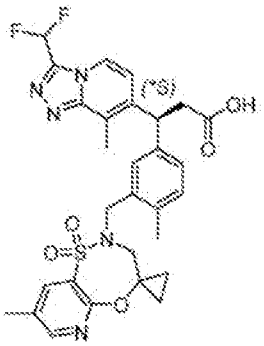


[1622] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 2,04 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,24 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 6, 423 mg, 1,76 mmol) y trifenilfosfina (482 mg, 1,84 mmol) en THF (14 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (770 mg, 99 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,7; m/z encontrado, 626,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1623] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de etilo (770 mg, 1,23 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (11,3 ml, 11,3 mmol) y THF (11,3 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se

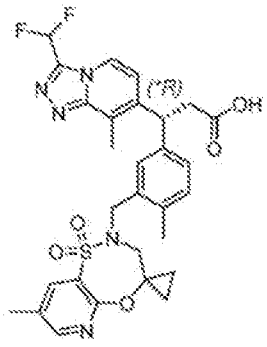
combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (720 mg, 98 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z encontrado, 598,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1624] Ejemplo 536: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



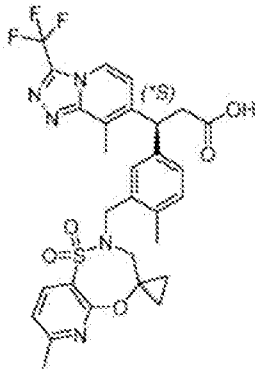
[1625] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 535, 720 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % EtOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer isómero eluido (349 mg) se denominó (**S)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z encontrado, 598,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1626] Ejemplo 537: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1627] El segundo isómero eluido (339 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 536 se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$, 597,2; m/z encontrado, 598,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

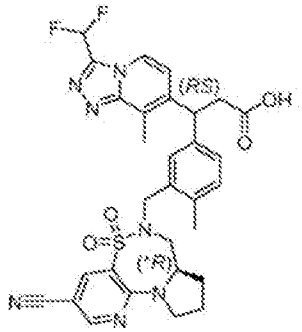
[1628] Ejemplo 538: Ácido (**S)*-3-(4-metil-3-((7'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1629] Paso A: (**S)*-3-(4-metil-3-((7'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (304 mg, 1,32 mmol) a una mezcla agitada de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 26, 350 mg, 0,83 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 423 mg, 1,76 mmol) y trifenilfosfina (349 mg, 1,33 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 99%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,2; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1630] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Una mezcla que contiene (**S)*-3-(4-metil-3-((7'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (530 mg, 0,82 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (7,6 ml, 7,6 mmol) y THF (7,6 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (483 mg, 95 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,6; m/z encontrado, 616,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1631] Ejemplo 539: Ácido 3-(3-(((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

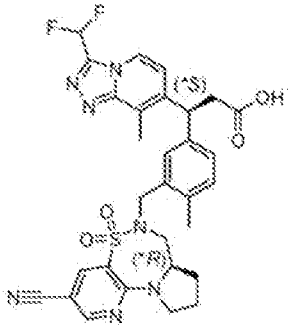


[1632] Paso A: 3-(3-((((**R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (453 mg, 1,97 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-

metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,24 mmol), (*R)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-3-carbonitrilo (intermedio 87, 4022 mg, 1,52 mmol) y trifenilfosfina (521 mg, 1,99 mmol) en THF (18 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 93%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; m/z encontrado, 649,6 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

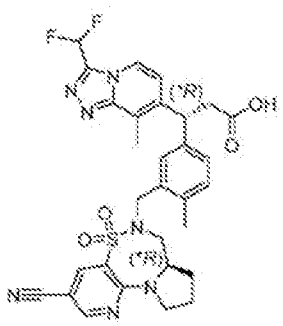
[1633] Paso B: 3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (750 mg, 1,15 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (10,6 ml, 10,6 mmol) y THF (10,6 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (692 mg, 92 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 621,6 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

[1634] Ejemplo 540: Ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



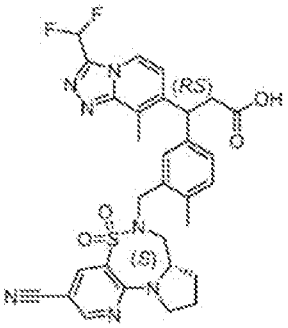
[1635] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 539, 692 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 50% CO_2, 50% EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (330 mg) se denominó (*S). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 621,6 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1636] Ejemplo 541: Ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1637] El segundo diastereómero eluido (330 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 540 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 621,6 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

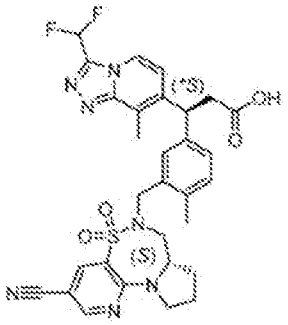
[1638] Ejemplo 542: Ácido 3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1639] Paso A: 3-(3-((((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió DBAD (453 mg, 1,97 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, Paso C, 500 mg, 1,24 mmol), (**S*)-6,7,7a,8,9,10-hexahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadlazepina-3-carbonitrilo (intermedio 88, 402 mg, 1,52 mmol) y trifenilfosfina (521 mg, 1,99 mmol) en THF (18 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (790 mg, 98%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}F_2N_7O_4S$, 649,7; m/z encontrado, 650,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

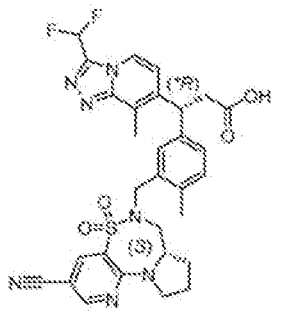
[1640] Paso B: 3-(3-((((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (790 mg, 1,22 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (11 ml, 11 mmol) y THF (11 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 99 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 621,6 $[M]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1641] Ejemplo 543: Ácido (**S*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



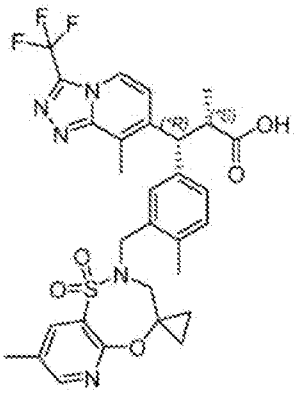
[1642] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 542, 730 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvil: 40% CO_2, 60% MeOH (0,6% ácido fórmico)) para proporcionar dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (367 mg) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 622,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1643] Ejemplo 544: Ácido (**R*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1644] El segundo diastereómero eluido (365 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 543 se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_4S$, 621,2; m/z encontrado, 622,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

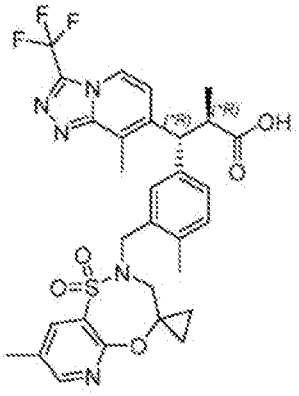
[1645] Ejemplo 545: Ácido (2**S*,3**R*)-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1646] Paso A: (2*S*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,06 ml, 0,31 mmol) a una mezcla agitada de (2*S*,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (intermedio 175, 80 mg, 0,19 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 65 mg, 0,27 mmol) y trifenilfosfina (74 mg, 0,28 mmol) en THF (2,2 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 82%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; m/z encontrado, 644,3 $[M+H]^+$.

[1647] Paso B: Ácido (2*S*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene (2*S*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,16 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (1,4 ml, 1,4 mmol), THF (1,4 mL) y etanol (0,1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 99 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z encontrado, 630,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1648] Ejemplo 546: Ácido (2*R*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

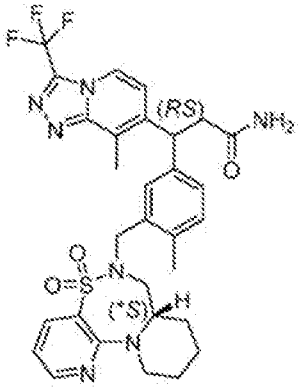


[1649] Paso A: (2*R*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,06 ml, 0,31 mmol) a una mezcla agitada de (2*R*,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (intermedio 176, 50 mg, 0,12 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 40 mg, 0,17 mmol) y trifenilfosfina (46 mg, 0,18 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 92%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_5S$, 643,7; m/z encontrado, 644,2 $[M+H]^+$.

[1650] Paso B: Ácido (2*R*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene (2*R*,3*R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (70 mg, 0,11 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (1,0 ml, 1,4 mmol) y THF (1,0 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó

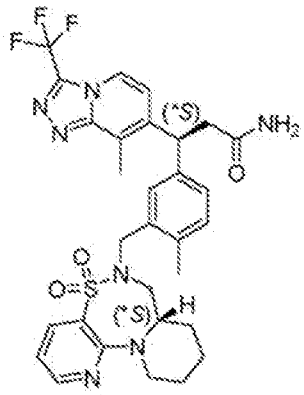
la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 69 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,7; m/z encontrado, 630,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1651] Ejemplo 547: 3-(3-((((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3)'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida.



[1652] A una solución de ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 289, 100 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 mL) se añadió secuencialmente, hidróxido de amonio (17 mg, 0,48 mmol), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-clorhidrato de etilcarbodiimida (93 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre EtOAc y agua (25 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 90 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z encontrado, 628,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,56-1,38 (m, 3H).

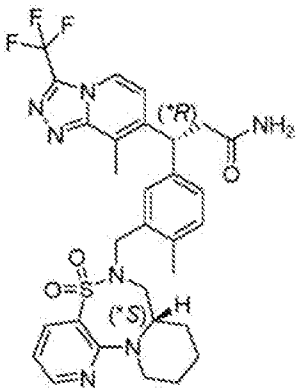
[1653] Ejemplo 548: (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida.



[1654] La mezcla de isómeros del 3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida (Ejemplo 547, 85 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % iPOH (0,3 % $iPrNH_2$)) para proporcionar dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (32 mg, 32%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z encontrado, 628,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500

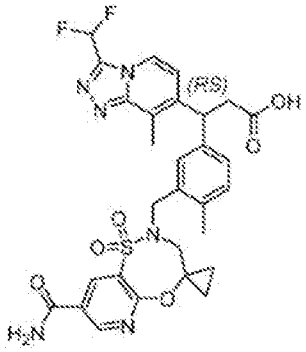
MHz, $CDCl_3$) δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d)* δ 8,23 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 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, 7,7Hz, 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).

[1655] Ejemplo 549: (**R)*-3-(3-(((**S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida.



[1656] La mezcla de isómeros del 3-(3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida (Ejemplo 547, 85 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 50 % CO_2, 50 % iPOH (0,3 % $iPrNH_2$)) para proporcionar dos diastereómeros. El segundo diastereómero eluido (36 mg, 36%) se denominó (**R)*. EM (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{32}F_3N_7O_3S$, 627,2; m/z encontrado, 628,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d)* δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*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).

[1657] Ejemplo 551: Ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

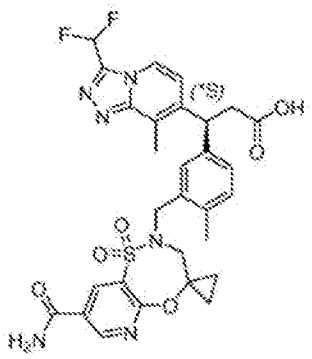


[1658] Paso A: 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Di-*terc*-butilo (1,12 g, 4,87 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (Ejemplo 28, paso C, 1,21 g, 3,00 mmol), 8'-cloro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 96, 900 mg, 3,45 mmol) y trifenilfosfina (1,28 g, 4,89 mmol) en THF (45 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, 93%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_5S$, 645,2; m/z encontrado, 646,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1659] Paso B: 3-(3-((8'-ciano-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una mezcla que contiene 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (1,0 g, 1,55 mmol), cianuro de zinc (482 mg, 4,11 mmol), polvo de zinc (677 mg, 10,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (318 mg, 0,35 mmol), diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (421 mg, 0,88 mmol) y DMA (51,3 mL) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 120 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 61%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_6O_5S$, 636,2; m/z encontrado, 637,2 $[M]^+$. RMN ^1H (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).

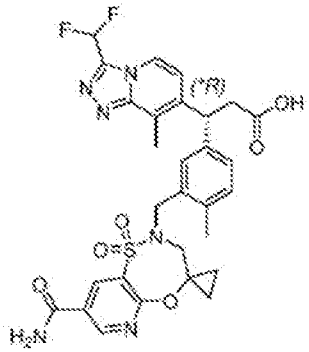
[1660] Paso C: Ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-((8'-ciano-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (600 mg, 0,94 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (2,6 ml, 2,6 mmol), THF (5,3 mL) y etanol (0,2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (355 mg, 60 %) en forma de una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo *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).

[1661] Ejemplo 552: Ácido (**S)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



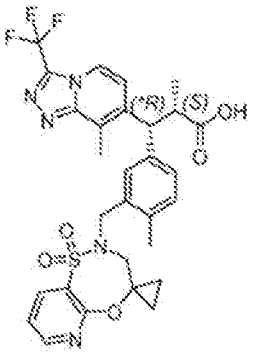
[1662] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 551, 344 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 45 % CO_2, 55 % EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer diastereómero eluido (156 mg, 26%) se denominó (**S*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*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).

[1663] Ejemplo 553: Ácido (**R)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico.



[1664] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 551, 344 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 45 % CO_2, 55 % EtOH) para proporcionar dos diastereómeros. El segundo diastereómero eluido (158 mg, 27%) se denominó (**R*). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{26}F_2N_6O_5S$, 626,2; m/z encontrado, 627,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*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).

[1665] Ejemplo 554: Ácido (2*S*,3**R)*-3-(3-(Trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico.

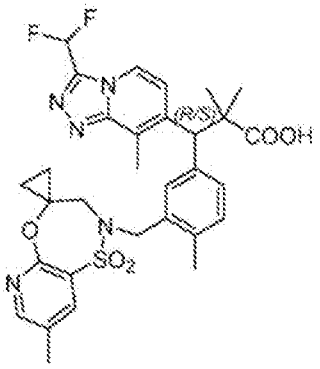


[1666] Paso A: (2*S*,3**R))*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5)]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 ml, 0,66 mmol) a una mezcla agitada de (*2*S,3*R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (intermedio 175, 168 mg, 0,40 mmol), 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano]-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 136 mg, 0,60 mmol) y trifenilfosfina (155 mg, 0,60 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron y lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 96%) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_5S$, 629,2; m/z encontrado, 630,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1667] Paso B: (2*S*,3**R)*-3-(3-(Trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico. Una mezcla que contiene (2*S,3*R)*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (240 mg, 0,38 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3,5 ml, 3,5 mmol), etanol (0,10 mL) y THF (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 96 %) como una espuma blanca. EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$, 615,2; m/z encontrado, 616,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

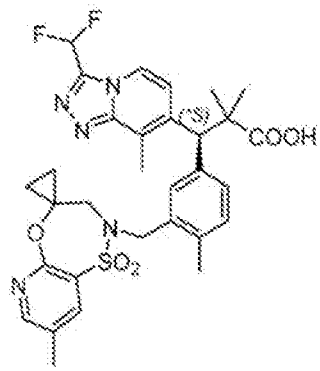
[1668] Ejemplo 559: Ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1669] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 49, 2,0 g, 4,8 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 1,5 g, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (1,8 g, 7,1 mmol) en THF (133 mL) y DMF (13 mL) se agitaron a temperatura ambiente. durante 5 minutos. Se añadió DBAD (1,9 g, 7,9 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 95 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_2N_5O_5S$, 639,2; m/z encontrado, 640,3 $[M+H]^+$.

[1670] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (0,83 g, 19,7 mmol) a una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de m (2,9 g, 3,9 mmol) en MeOH (25 mL) y agua (17 mL). La reacción se agitó a 70 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 3-4. Se añadió EtOAc y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 99 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z encontrado, 626,2 $[M+H]^+$.

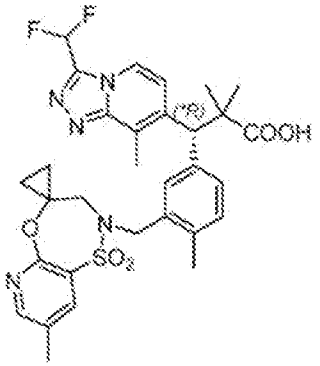
[1671] Ejemplo 560: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1672] La mezcla de ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 559, 2,5 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, 5 µm, 2 x 25 cm, Fase móvil: MeOH al 20 % (0,1 %

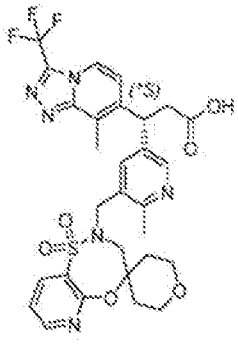
DEA), 80% CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (1,17 g, 47%) se denominó (**S)*: EM: masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z encontrado, 626,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d)* δ 8,26-8,22 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,32-7,09 (m, 1H), 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).

[1673] Ejemplo 561: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1674] El segundo isómero eluido (1,19 g, 48%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 560 se denominó (**R)*: EM: masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z encontrado, 626,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*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).

[1675] Ejemplo 562: Ácido (**S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

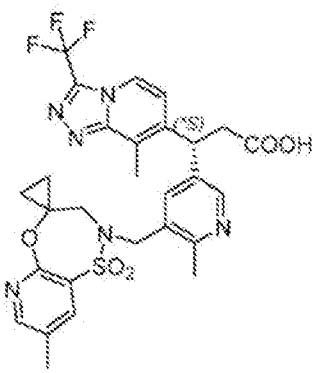


[1676] Paso A: (**S)*-3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una solución de (**S)*-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 173, 200 mg, 0,47 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 158 mg, 0,58 mmol) y trifenilfosfina (198 mg, 0,75 mmol) en THF (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (175 mg, 0,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 94 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1677] Paso B: Ácido (**S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió solución de hidróxido de sodio (1 M, 4,1 ml, 4,1 mmol) a una solución de (**S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,45 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante.

La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 97 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; m/z encontrado, 647,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

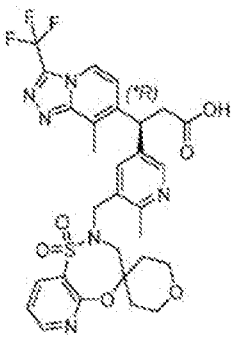
[1678] Ejemplo 563: Ácido (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



[1679] Paso A: (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metilo)-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de etilo. Una solución de (**S*)-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 173, 250 mg, 0,59 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 175 mg, 0,73 mmol) y trifenilfosfina (247 mg, 0,94 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (218 mg, 0,95 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 99 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1680] Paso B: Ácido (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico. Se añadió solución de hidróxido de sodio (1 M, 5,4 ml, 5,4 mmol) a una solución de (**S*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de etilo (380 mg, 0,59 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (359 mg, rendimiento del 99 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; m/z encontrado, 617,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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, 7,7Hz, 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).

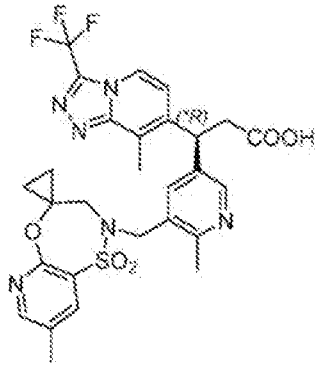
[1681] Ejemplo 564: Ácido (**R*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1682] Paso A: (**R)*-3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo. Una solución de (**R)*-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 172, 205 mg, 0,49 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 162 mg, 0,60 mmol) y trifenilfosfina (203 mg, 0,77 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (179 mg, 0,78 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 98 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1683] Paso B: Ácido (**R)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió solución de hidróxido de sodio (1 M, 4,4 ml, 4,4 mmol) a una solución de (**R)*-3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (320 mg, 0,47 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 98 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_3N_6O_6S$, 646,2; m/z encontrado, 647,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 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).

[1684] Ejemplo 565: Ácido (**R)*-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.

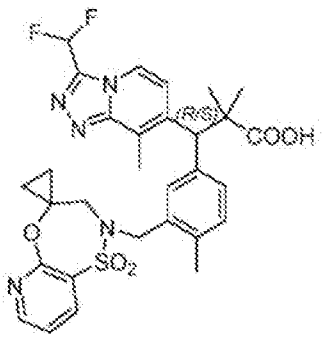


[1685] Paso A: (**R)*-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metilo)-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de etilo. Una solución de (**R)*-3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de etilo (Intermedio 172, 200 mg, 0,47 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 140 mg, 0,58 mmol) y trifenilfosfina (198 mg, 0,75 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (174 mg, 0,76 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna

(eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 98 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1686] Paso B: Ácido (**R*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico. Se añadió solución de hidróxido de sodio (1 M, 4,3 ml, 4,3 mmol) a una solución de (**R*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,47 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 98 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{27}F_3N_6O_5S$, 616,2; m/z encontrado, 617,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 19,7 Hz, 6H), 1,15 (s, 2H), 0,58 (s, 2H).

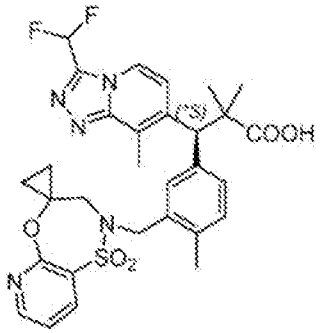
[1687] Ejemplo 566: Ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[1688] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de (*R/S*)-metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (intermedio 49, 300 mg, 0,72 mmol), 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 5, 231 mg, 1,02 mmol) y trifenilfosfina (280 mg, 1,07 mmol) en THF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,23 ml, 1,18 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 89 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_5S$, 625,2; m/z encontrado, 626,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

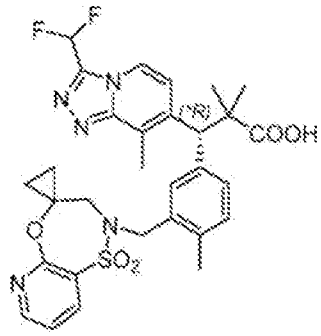
[1689] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico. Se añadió yoduro de litio (342 mg, 2,56 mmol) a una solución de (*R/S*)-metil 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato (400 mg, 0,64 mmol) en piridina (14 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150 ºC durante 6 horas. Concentrado a sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (342 mg, rendimiento del 83 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z encontrado, 612,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1690] Ejemplo 567: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



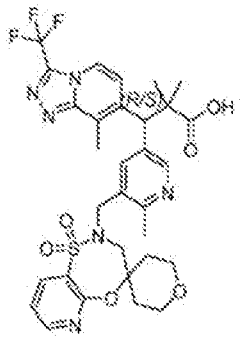
[1691] La mezcla de isómeros de ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 566, 317 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK EA-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 65 % CO_2, 35 % iPrOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (129 mg, 33%) se denominó (**S):* EM: masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z encontrado, 612,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1692] Ejemplo 568: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[1693] El segundo isómero eluido (128 mg, 33%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 567 se denominó (**R)*: EM: masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_5S$, 611,2; m/z encontrado, 612,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1694] Ejemplo 569: Ácido (*R/S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

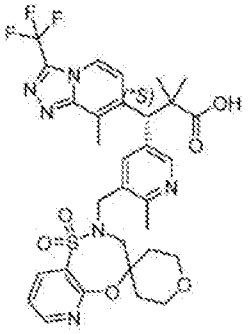


[1695] Paso A: 3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *(R/S)*-metilo. 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de

metilo (Intermedio 169, 200 mg, 0,46 mmol), 2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 36, 153 mg, 0,57 mmol) y trifenilfosfina (192 mg, 0,73 mmol) en THF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (169 mg, 0,73 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 79 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

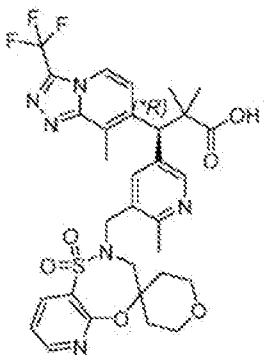
[1696] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (59 mg, 2,4 mmol) a una solución de 3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *(R/S)*-metilo (250 mg, 0,36 mmol) en MeOH (13 mL) y agua (12 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 78 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1697] Ejemplo 570: Ácido (**S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



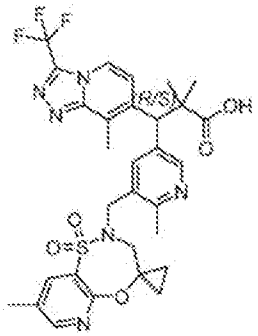
[1698] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (184 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC 5 µm 250 x 21,2 mm, fase móvil: 70 % CO_2, 30 % de MeOH (0,3 % de $iPrNH_2$)) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (77 mg, 29%) se denominó (**S)*: EM: masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1699] Ejemplo 571 (**R)*-3-(5-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1700] El segundo isómero eluido (90 mg, 34%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 570 se denominó (**R*): EM: masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

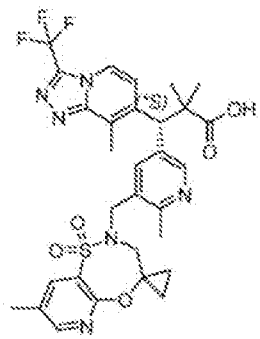
[1701] Ejemplo 572: Ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



[1702] Paso A: 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de *(R/S)*-metilo. 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 169, 200 mg, 0,46 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 6, 136 mg, 0,57 mmol) y trifenilfosfina (192 mg, 0,73 mmol) en THF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (169 mg, 0,73 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 66 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; m/z encontrado, 659,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

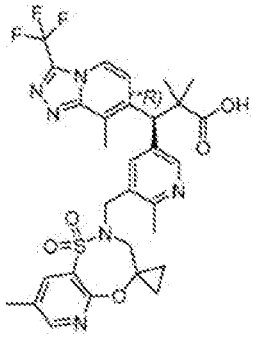
[1703] Paso B: Ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (49 mg, 2,0 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de *(R/S)*-metilo (200 mg, 0,30 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (10 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 77 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1704] Ejemplo 573: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



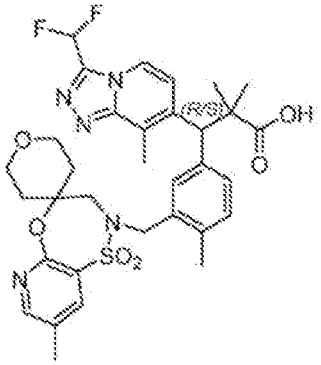
[1705] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico (Ejemplo 572, 144 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC 5 µm 250 x 21,2 mm, fase móvil: 60 % de CO_2, 40% MeOH) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (41 mg, 21%) se denominó (**S)*: EM: masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1706] Ejemplo 574: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



[1707] El segundo isómero eluido (40 mg, 20%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 573 se denominó (**R)*: EM: masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1708] Ejemplo 575: Ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.

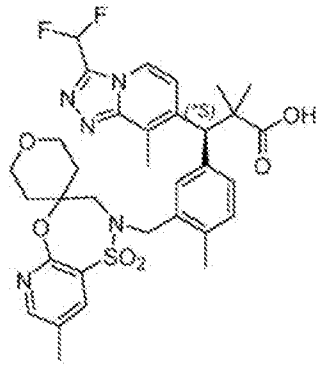


[1709] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilo-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de (*R/S)*-metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (intermedio 49, 500 mg, 1,20 mmol), 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 430 mg, 1,51 mmol) y trifenilfosfina (466 mg, 1,78 mmol) en THF (33 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (454 mg, 2,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 98 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}F_2N_5O_6S$, 683,3; m/z encontrado, 684,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1710] Paso B: Ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió

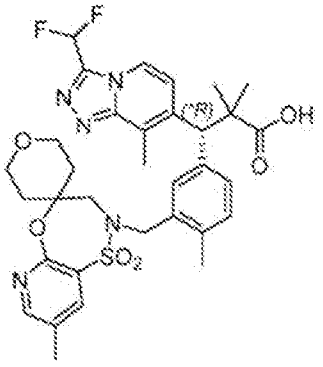
hidróxido de litio (170 mg, 4,06 mmol) a una solución de (*R/S*)-metil 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a.]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo (800 mg, 1,02 mmol) en MeOH (7 ml) y agua (4 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, rendimiento del 99 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z encontrado, 670,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1711] Ejemplo 576: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



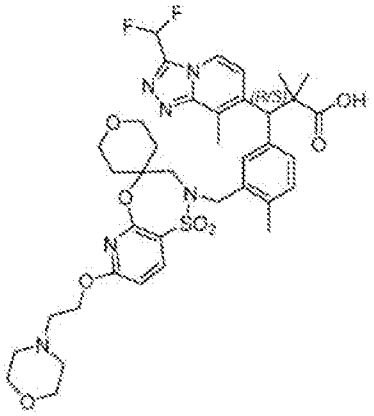
[1712] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 575, 675 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, 5 µm, 150 x 30 mm, fase móvil: 35 % de etanol, 65 % de CO_2) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (275 mg, 40%) se denominó (**S*): EM: masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z encontrado, 670,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1713] Ejemplo 577: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1714] El segundo isómero eluido (260 mg, 38%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 576 se denominó (**R*): EM: masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_6S$, 669,2; m/z encontrado, 670,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

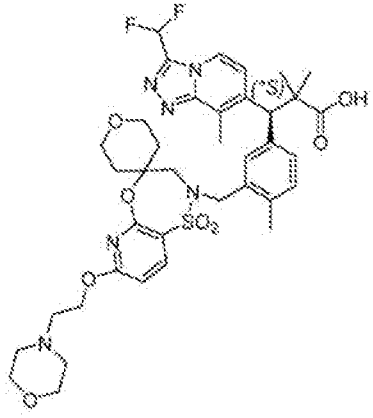
[1715] Ejemplo 578: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1716] Paso A: (S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (intermedio 49, 600 mg, 1,44 mmol), 7'-(2-morfolinoetoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 146, 810 mg, 2,02 mmol) y trifenilfosfina (641 mg, 2,40 mmol) en THF (16 ml)) y se agitó DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (553 mg, 2,40 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 96 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; m/z encontrado, 799,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

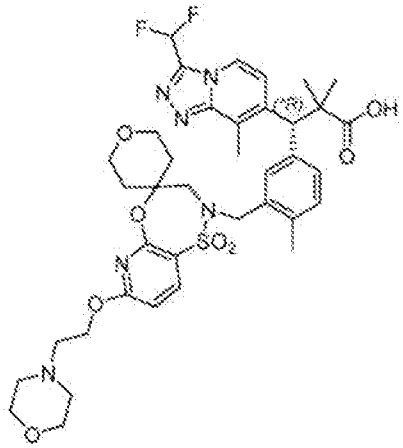
[1717] Paso B: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (289 mg, 6,88 mmol) a una solución de (*R/S)*-metil 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo (1100 mg, 1,38 mmol) en MeOH (9 mL) y agua (6 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 56 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z encontrado, 785,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1718] Ejemplo 579: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



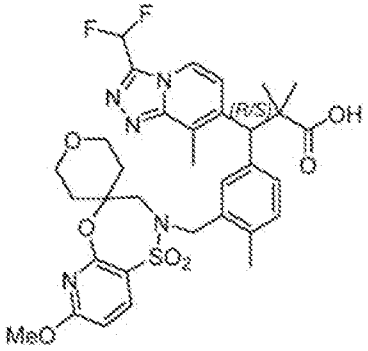
[1719] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico (Ejemplo 578, 675 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: IG (2 x 25 cm). Fase móvil: 30% etanol, 70% CO_2) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (277 mg, 26%) se denominó (**S*): EM: masa calc. para $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z encontrado, 785,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1720] Ejemplo 580: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1721] El segundo isómero eluido (260 mg, 24%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 579 se denominó (**R)*: EM: masa calc. para $C_{38}H_{46}F_2N_6O_8S$, 784,3; m/z encontrado, 785,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1722] Ejemplo 581: Ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.

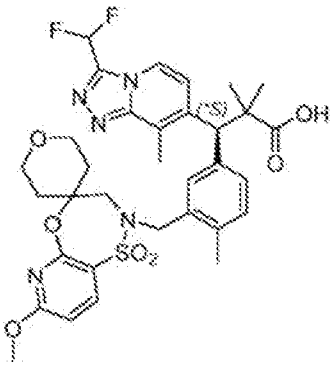


[1723] Paso A: (S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Una solución de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (intermedio 49, 600 mg, 1,44 mmol), 7'-(2-morfolinoetoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 146, 810 mg, 2,02 mmol) y trifenilfosfina (641 mg, 2,40 mmol) en THF (16 ml)) y se agitó DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (553 mg, 2,40 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 96 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_2N_6O_8S$, 798,3; m/z encontrado, 799,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

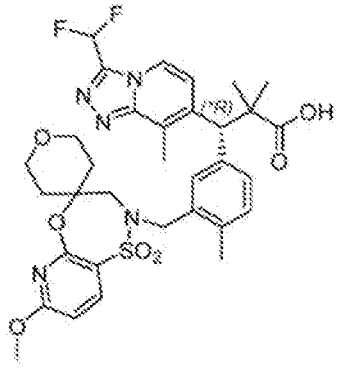
[1724] Paso B: Ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (289 mg, 6,88 mmol) a una solución de (*R/S*)-metilo 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoato de metilo (1100 mg, 1,38 mmol) en MeOH (9 mL) y agua (6 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 44 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685.2.3; m/z encontrado, 686,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1725] Ejemplo 582: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[1726] La mezcla de isómeros del ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico (420 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: IG (2 x 25 cm). Fase móvil: 30% de etanol, 70% de CO_2.) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (199 mg, 21%) se denominó (**S*): EM: masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685.2.3; m/z encontrado, 686,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

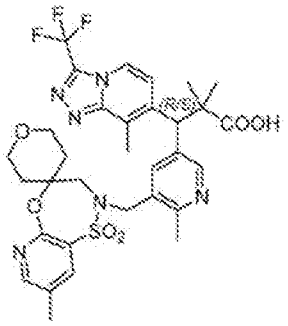
[1727] Ejemplo 583: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[1728] El segundo isómero eluido (203 mg, 22%) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 582 se denominó (**R*): EM: masa calc. para $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7S$, 685.2.3; m/z encontrado, 686,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

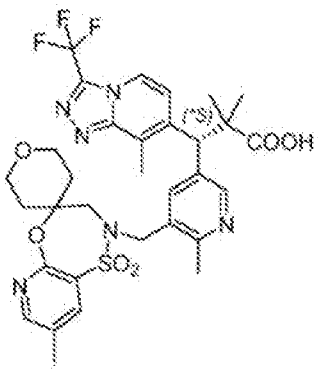
[1729] Ejemplo 584: Ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



[1730] Paso A: 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de metilo. Una solución de 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 169, 300 mg, 0,69 mmol), 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 241 mg, 0,85 mmol) y trifenilfosfina (287 mg, 1,1 mmol) en THF (8 mL) y DMF (1,5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (253 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, 480 mg, 99 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; m/z encontrado, 703,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

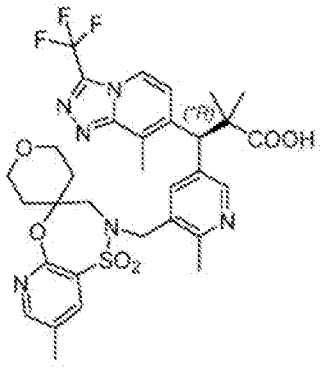
[1731] Paso B: Ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (110 mg, 4,60 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoato de metilo (480 mg, 0,68 mmol) en MeOH (23 mL) y agua (22 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (456 mg, rendimiento del 97 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1732] Ejemplo 585: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



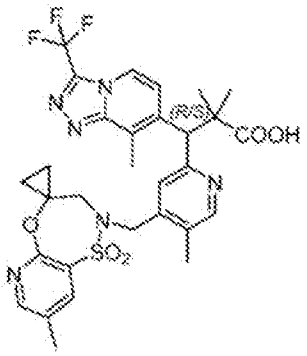
[1733] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico (Ejemplo 584, 456 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, fase móvil: 35 % metanol, 65 % CO_2, 0,2 % NPA) para producir dos enantiómeros. El primer isómero eluido (210 mg) se denominó (**S*): EM: masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1734] Ejemplo 586: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico.



[1735] El segundo isómero eluido (215 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 585 se denominó (**R*): EM: masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1736] Ejemplo 587: Ácido (*R,S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il(metil)piridin-2-il)propanoico.

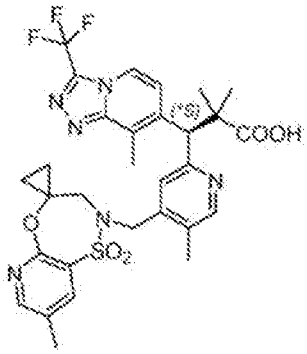


[1737] Paso A: 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de (*RS*)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (intermedio 170-racémico, 400 mg, 0,92 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (intermedio 6, 330 mg, 1,38 mmol) y trifenilfosfina (361 mg, 1,38 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (317 mg, 1,38 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (530 mg, rendimiento del 88%). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_3N_6O_5S$, 658,2; m/z encontrado, 659,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1738] Paso B: (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió TFA (0,2 mL) a una solución de (*R/S*)-metil 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-

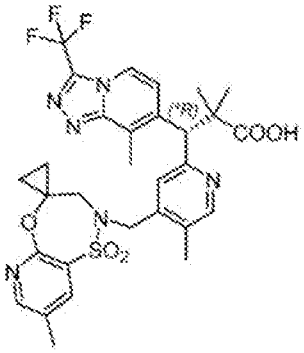
metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de etilo (530 mg, 0,81 mmol) en CH_3CN (23 mL) y agua (23 mL). La reacción se agitó a 50 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (489 mg, rendimiento del 94 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1739] Ejemplo 588: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



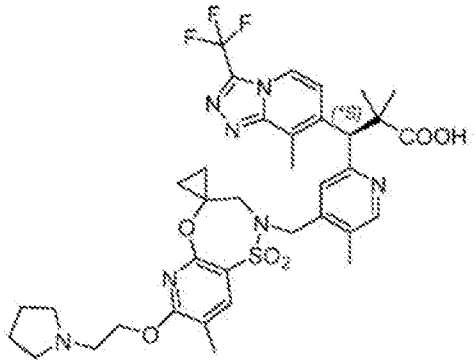
[1740] La mezcla de isómeros del ácido (*R/S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metilo-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*-il*)*metil)piridin-2-il)propanoico (Ejemplo 587, 489 mg) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IG 250 x 20 mm, fase móvil: 70 % CO_2, 30 % MeOH) para proporcionar dos diastereómeros. El primer isómero eluido (242 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_5S$, 644,2; m/z encontrado, 645,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1741] Ejemplo 589: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1742] El segundo isómero eluido (241 mg) de la separación quiral descrita en el Ejemplo 588 se denominó (**R)*: EM: masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 674,2; m/z encontrado, 675,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

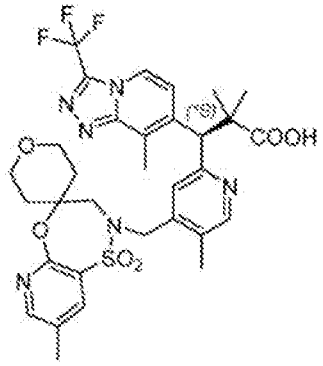
[1743] Ejemplo 590: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1744] Paso A: (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de (**S)*-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido de (Intermedio 137, 182 mg, 0,51 mmol) y se agitó trifenilfosfina (142 mg, 0,54 mmol) en THF (10 mL) y DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (140 mg, 0,61 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (218 mg, rendimiento del 77 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; m/z encontrado, 772,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1745] Paso B: Ácido (*,S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió TFA (0,4 mL) a una solución de (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (218 mg, 0,81 mmol) en CH_3CN (8 mL) y agua (8 mL). La reacción se agitó a 50 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y la mezcla bifásica resultante se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, rendimiento del 84 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, 757,3; m/z encontrado, 758,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1746] Ejemplo 591: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.

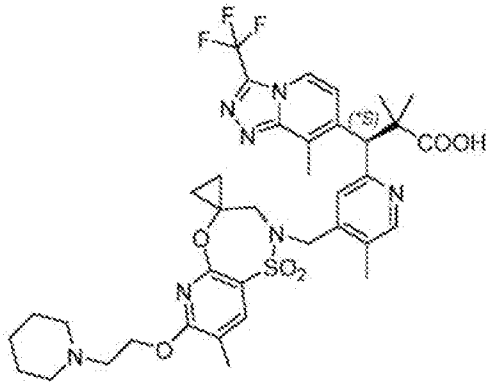


[1747] Paso A: (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de (**S)*-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 170, 250 mg, 0,57 mmol), 8'-metil-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 37, 201 mg, 0,71 mmol) y trifenilfosfina (239 mg, 0,91 mmol) en

THF (12 mL) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (211 mg, 0,92 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 94 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}F_3N_6O_6S$, 702,2; m/z encontrado, 703,2 $[M+H]^+$.

[1748] Paso B: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió TFA (0,8 mL) a una solución de (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a.]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (380 mg, 0,54 mmol) en CH_3CN (15 mL) y agua (15 mL). La reacción se agitó a 50 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 75 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}F_3N_6O_6S$, 688,2; m/z encontrado, 689,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1749] Ejemplo 592: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.

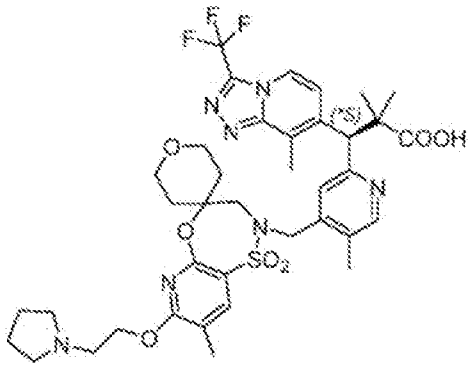


[1750] Paso A: (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de (**S)*-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 136, 189 mg, 0,51 mmol) y se agitó trifenilfosfina (142 mg, 0,54 mmol) en THF (7 mL) y DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (140 mg, 0,61 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (sequedad a presión reducida). El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (218 mg, 76 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_3N_7O_6S$, 785,3; m/z encontrado, 786,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1751] Paso B: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió TFA (0,4 mL) a una solución de (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (218 mg, 0,28 mmol) en CH_3CN (8 mL) y agua (8 mL). Se agitó a 50 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones resultaron en varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 72 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{44}F_3N_7O_6S$, 771,3; m/z encontrado, 772,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

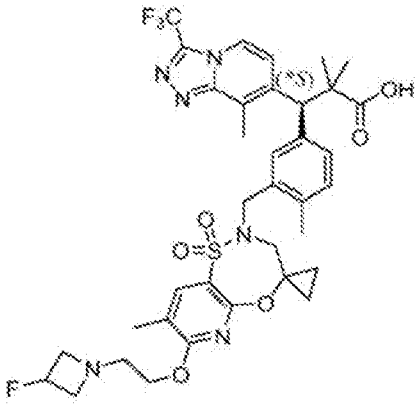
[1752] Ejemplo 593: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1753] Paso A: (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una solución de (**S*)-3-(4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 170, 160 mg, 0,37 mmol), 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 144, 204 mg, 0,51 mmol) y trifenilfosfina (142 mg, 0,54 mmol) en THF (7 mL) y DMF (3 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DBAD (140 mg, 0,61 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en columna (sequedad a presión reducida). El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 94 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, 815,3; m/z encontrado, 816,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

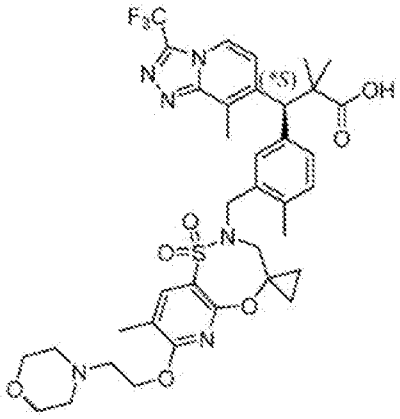
[1754] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio (65 mg, 2,7 mmol) a una solución de (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridina-2-il)propanoato de metilo (220 mg, 0,27 mmol) en THF (11 mL) y agua (5 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M hasta que el pH fue 4. Se añadió DCM y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con DCM. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (206 mg, rendimiento del 95 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_3N_7O_7S$, 801,3; m/z encontrado, 802,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1755] Ejemplo 596: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



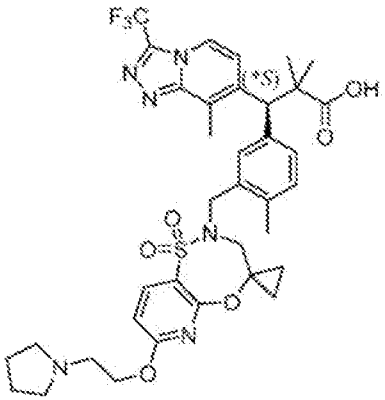
[1756] El compuesto del título (36 mg, 63%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 177) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{40}F_4N_6O_6S$, 760,3; m/z encontrado, 761,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1757] Ejemplo 597: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1),4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



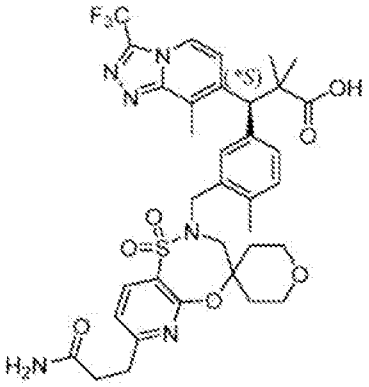
[1758] El compuesto del título (250 mg, 55%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-Se usó pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 178) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il) etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_7S$, 772,3; m/z encontrado, 773,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1759] Ejemplo 598: Ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1760] El compuesto del título (45 mg, 51%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 179) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_4F_3N_6O_6S$, 742,3; m/z encontrado, 743,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1761] Ejemplo 599: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1762] Paso A: (**S*)-3-(3-((7'-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. A una solución de (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (860 mg, 1,68 mmol, Intermedio 71), 3-(1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5[oxatiacepin]-7'-il)propanoato de *terc*-butilo (953 mg, 2,36 mmol, Intermedio 180), PPh_3 (652 mg, 2,49 mmol) en una mezcla 1:1 de THF (13,5 ml)/DMF (13,5 mL) a temperatura ambiente se añadió DIAD (0,56 ml, 2,84 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min. a temperatura ambiente y luego se vertió en bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/hexanos, gradiente de 0:1 a 70:30) para dar el compuesto del título (1225 mg, 82%). EM (ESI): masa calc. para $C_{46}H_{52}F_3N_5O_8S$, 891,3; m/z encontrado, 892,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

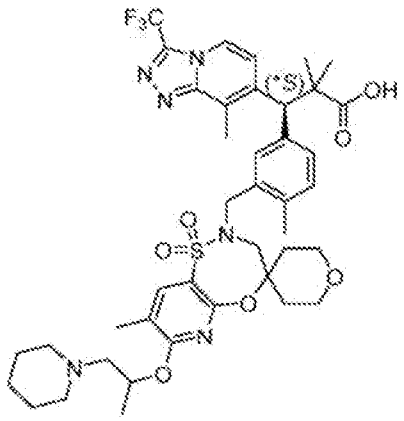
[1763] Paso B: Ácido (**S*)-3-(2'-(5-(3-benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico. (**S*)-3-(3-((7'-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (500 mg, 0,56 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM (2,5 mL) y TFA (2,5 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo

resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de MeCN/DCM, que se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (561 mg, 105%). Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación. RMN ^{1}H (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).

[1764] Paso C: (**S)*-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4),4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. Se añadió TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) a una solución de ácido (**S)*-3-(2'-(5-(3-benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dioxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico (167 mg, 0,20 mmol), amonio cloruro (107 mg, 2,0 mmol) y HATU (228 mg, 0,60 mmol) en DCM (5,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se vertió en cloruro sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: MeOH/DCM, gradiente de 0:1 a 15:85) para dar el compuesto del título (46 mg, 28%). EM (ESI): masa calc. para $C_{42}H_{45}F_3N_6O_7S$, 834,3; m/z encontrado, 835,2 $[M+H]^+$.

[1765] Paso D: Ácido (**S)*-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (39 mg, 95%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126, donde (**S)*-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo se usó en lugar de bencilo (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etiloxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{39}F_3N_6O_7S$, 744,3; m/z encontrado, 745,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

[1766] Ejemplo 600: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

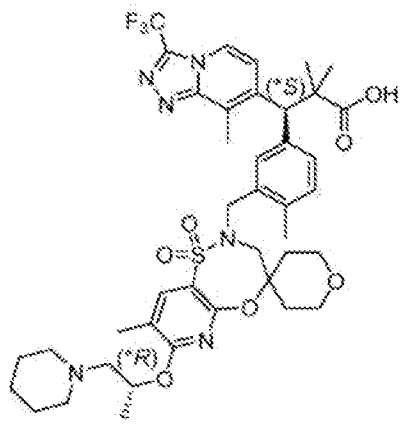


[1767] Paso A: 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propano-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S)* terc-butilo. El compuesto del título (214 mg, 68%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126) donde 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidrospiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 181) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72) y (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo (Intermedio 71) en el paso A EM (ESI): masa calc. para $C_{45}H_{59}F_3N_6O_7S$, 884,4; m/z encontrado, 885,3 $[M+H]^+$.

[1768] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (115 mg, 57%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370), donde 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8-metil-1',1)'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propano-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-

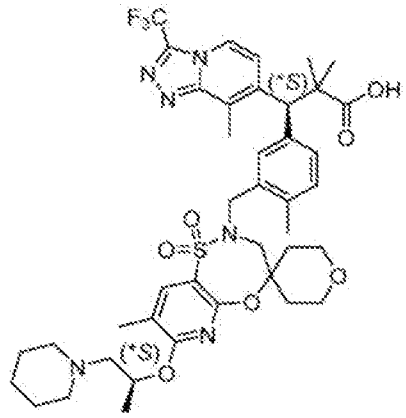
(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo se utilizó en lugar de (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1′-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el Paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z encontrado, 829,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1769] Ejemplo 601: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R)*-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1770] La mezcla de isómeros del ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 600) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiracel OJ-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 90 % CO_2, 10 % EtOH (p/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) para producir dos diastereómeros. El primer isómero eluido (45 mg) se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z encontrado, 829,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

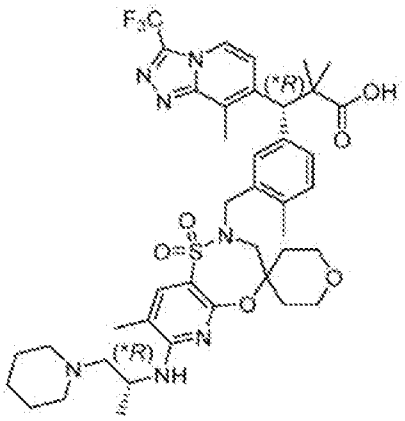
[1771] Ejemplo 602: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**S)*-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1772] La mezcla de isómeros del ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 600) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiracel OJ-H 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 90 % CO_2, 10 % EtOH (p/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) para producir dos diastereómeros. El segundo isómero eluido (43 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_7S$, 828,3; m/z encontrado, 829,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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,

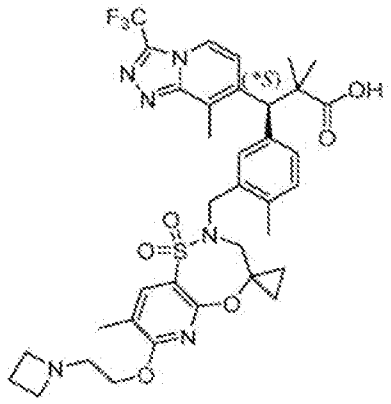
J = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 3,55-3,07 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,44-2,38 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,54-1,40 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 14H).

[1773] Ejemplo 603: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R)*-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



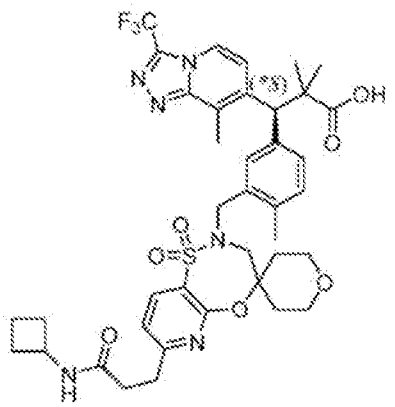
[1774] La mezcla de isómeros del ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (Ejemplo 376) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak IG 5 µm 250 x 30 mm, fase móvil: 55 % CO_2, 45 % MeOH (p/0,3 % *i*-$PrNH_2$)) para producir dos diastereómeros. El segundo isómero eluido, denominado (**S)*, no fue aislado. El primer isómero eluido (40 mg) se denominó (**R)*: RMN ^{1}H (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).

[1775] Ejemplo 604: Ácido (**S)*-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1776] El compuesto del título (44 mg, 59%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370) donde 7'-(2-azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 182) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{41}F_3N_6O_6S$, 742,3; m/z encontrado, 743,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (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).

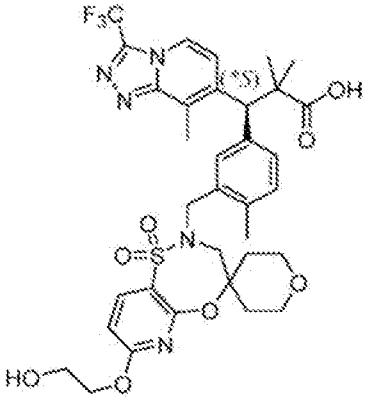
[1777] Ejemplo 605: Ácido (**S)*-3-(3-((7'-(3-Ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1778] Paso A: (*S)-3-(3-((7'-(3-ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4),4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo. A una solución de ácido (*S)-3-(2'-(5-(3-benciloxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-2-metilbencil)-1',1'-dióxido-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-7'-il)propanoico (400 mg, 0,45 mmol, Ejemplo 599, Paso B), y HATU (364 mg, 0,98 mmol) en DMF (8,0 mL) se añadió ciclobutilamina (102 mg, 1,4 mmol) seguido de TEA (0,21 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h. la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/hexanos, gradiente de 0:1 a 1:0) para dar el compuesto del título (204 mg, 48%). EM (ESI): masa calc. para $C_{46}H_{51}F_3N_6O_7S$, 888,3; m/z encontrado, 889,2 $[M+H]^+$.

[1779] Paso B: Ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (90 mg, 49%) se preparó usando condiciones análogas, como se describe en el Ejemplo 126 donde (*S)-3-(3-((7'-(3-ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en lugar de (*S)-2,2-dimetilo-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etiloxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il]propanoato de bencilo en el paso B. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{51}F_3N_6O_7S$, 798,3; m/z encontrado, 799,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1780] Ejemplo 606: Ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

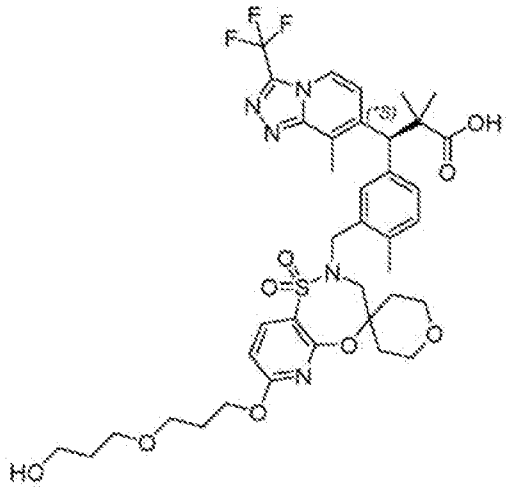


[1781] Paso A: (*S)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Se añadió DIAD (0,08 ml, 0,41 mmol) a una solución de (*S)-3-(3-hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo).)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol, Intermedio 145), 7'-(2-hidroxietoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (106 mg, 0,31

mmol Intermedio 183) y PPh_3 (89 mg, 0,34 mmol) en una mezcla de THF (3,0 mL) y DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la reacción se vertió en bicarbonato saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/hexanos, gradiente de 0:1 a 1:0) para dar el compuesto del título (114 mg, 66%). EM (ESI): masa calc. para $C_{35}H_{40}F_3N_5O_8S$, 747,2; m/z encontrado, 748,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1782] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. (**S*)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (106 mg, 0,14 mmol) se disolvió en MeOH (1,2 mL), THF (1,2 mL) y LiOH acuoso 2 M (0,5 mL). mL) y se calentó a 60 ºC durante 18 h. La reacción se enfrió, el pH se ajustó a ~5,0 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (4X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: MeCN/H_2O con/NH_4OH 20 mM, gradiente de 0:1 a 70:30) para dar el compuesto del título (30 mg, 29%). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{38}F_3N_5O_8S$, 733,2; m/z encontrado, 734,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-J6) 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).

[1783] Ejemplo 607: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.

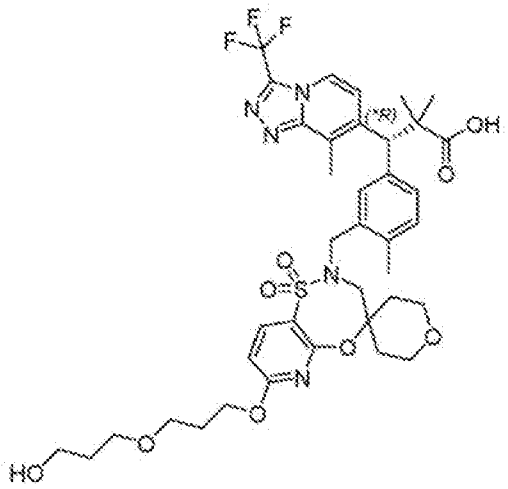


[1784] Paso A: 3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-metilo. Una solución que consiste en 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-metilo (Intermedio 160, 250 mg) y CH_3CN (5 mL) se añadió gota a gota a una mezcla a 0 ºC (hielo/agua) que consistía en 7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 187, 200 mg, 0,55 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y CH_3CN (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 2 horas, después se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Estas fracciones de disolvente orgánico se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 50:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 47,6%) en forma de un sólido gris. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; m/z encontrado, 820,2 $[M+H]^+$.

[1785] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (100 mg, 2,38 mmol) a una mezcla que consistía en 3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-metilo (200 mg, 0,244 mmol), MeOH (2 mL), THF (2 mL) y H_2O (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante 12 horas, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se ajustó a pH = 3-4 con HCl 1 N (2 mL). La mezcla se concentró hasta

sequedad a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC ácida preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm (eluyente: CH_3CN del 50% al 64% (v/v) y H_2O con HCOOH al 0,225%) para dar el compuesto del título (81,1 mg, 67,6%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805.30; m/z encontrado, 806,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

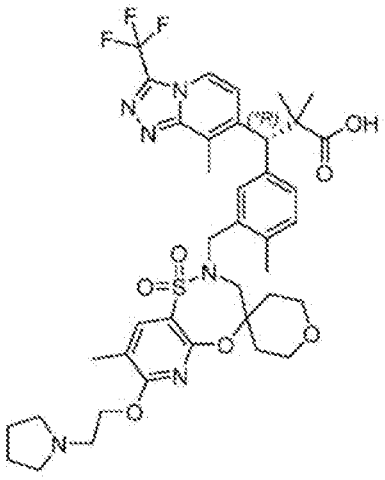
[1786] Ejemplo 608: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1787] Paso A: Ácido 3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo. 7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 187, 185 mg, 0,460 mmol), 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo (intermedio 161210 mg, 0,463 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol) y CH_3CN (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 5 horas, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 70%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_5O_9S$, 819,31; m/z encontrado, 820,3 $[M+H]^+$.

[1788] Paso B: Ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. 3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-metilo (265 mg, 0,323 mmol) se añadió a una solución que consistía en $LiOH \cdot H_2O$ (80 mg, 2,0 mmol), THF (3 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 10 horas, después se ajustó el pH a 6-7con HCl 1 N, se diluyó con H_2O (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 2). Estas fracciones de disolvente orgánico se combinaron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante HPLC ácida preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm (eluyente: 50 % a 64 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,225 % HCOOH)) para dar el compuesto del título (120,2 mg, 46 %) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{46}F_3N_5O_9S$, 805.30; m/z encontrado, 806,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

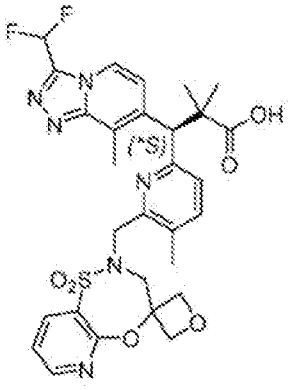
[1789] Ejemplo 609: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1790] Paso A: (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. Una solución (**R*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 135, 200 mg, 0,419 mmol), 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134, 233 mg, 0,59 mmol) y trifenilfosfina (165 mg, 0,628 mmol) en THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DBAD (164 mg, 0,712 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con agua y se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (0-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 84 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{55}F_3N_6O_7S$, 856,4; m/z encontrado, 429,3 $[M+2H]^{2+}$.

[1791] Paso B: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. El compuesto del título (200 mg, 34%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 658 donde (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en lugar de (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo en el paso B. La mezcla se trató con acetonitrilo y agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (320 mg, 99%). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{47}F_3N_6O_7S$, 800,3; m/z encontrado, 401,3 $[M+H]^{2+}$. RMN ^1H (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).

[1792] Ejemplo 610: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico.

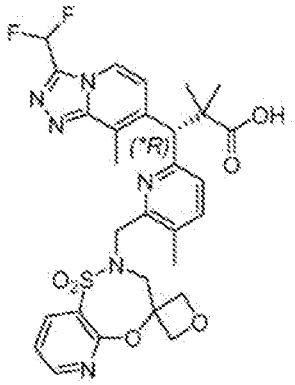


[1793] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1)'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El compuesto del título

(670 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 642, Paso A donde 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 196) se utilizó en lugar de 3-(4-(clorometilo)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo y donde se usó 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, se encontraron 642,2 m/z, 643,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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, 7,7Hz, 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).

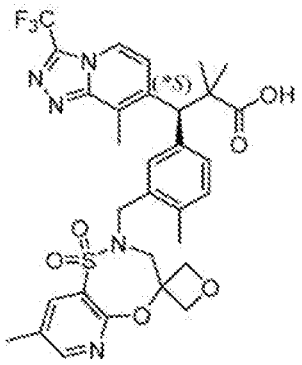
[1794] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxido[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico. Una mezcla de NaOH (585 mg, 14,6 mmol) y 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (940 mg, 1,46 mmol) en dioxano-agua (1:1, 10 mL) se agitó a 60 ºC. Después de 5 horas, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y luego se ajustó el pH a 2-3 añadiendo una solución acuosa de HCl 3 N. La mezcla se vertió en agua y luego se extrajo con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 x 40 mm x 10 µm, eluyente: CH_3CN del 30 % al 80 % (v/v) en H_2O con HCOOH al 0,2 %). Las fracciones puras se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros en forma de un sólido blanco (460 mg, 50%). Esta mezcla se purificó adicionalmente mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 30 mm x 5 µm, eluyente: 20 % de metanol que contiene 0,1 % v/v 25 % de amoníaco acuoso:CO_2) para proporcionar dos isómeros. El primer isómero eluido (160,1 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, se encontraron 628,2 m/z, 629,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1795] Ejemplo 611: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico.



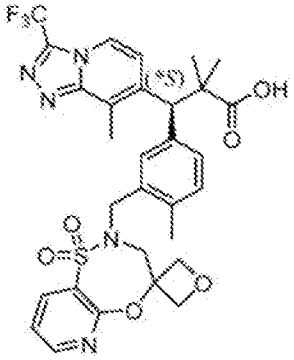
[1796] El segundo isómero eluido (180,5 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 610 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{30}F_2N_6O_6S$, se encontraron 628,2 m/z, 629,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65-8,62 (m, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 51,6 Hz, 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).

[1797] Ejemplo 614: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



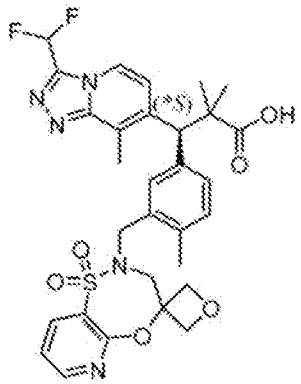
[1798] El compuesto del título (276 mg, 60%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 190) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3.,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y (**S*)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 128) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_6S$, 659,2; m/z encontrado, 660,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1799] Ejemplo 615: Ácido (**S)*-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



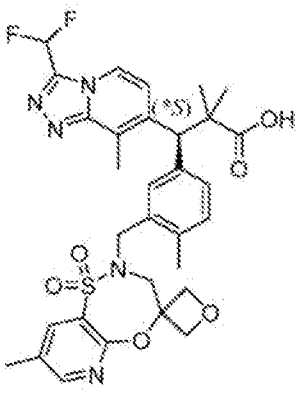
[1800] El compuesto del título (270 mg, 62%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilO (Intermedio 128) se usó en lugar de bencilo (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_6S$, 645,2; m/z encontrado, 646,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1801] Ejemplo 616: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



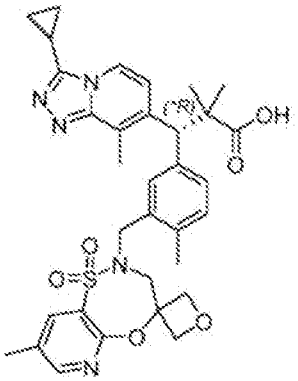
[1802] El compuesto del título (234 mg, 54%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5 [oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y se usó (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6S$, 627,2; m/z encontrado, 628,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1803] Ejemplo 617: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1804] El compuesto del título (220 mg, 46%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 370 donde 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina 1',1'-dióxido (Intermedio 190) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3.,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 129) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_6S$, 641,2; m/z encontrado, 642,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

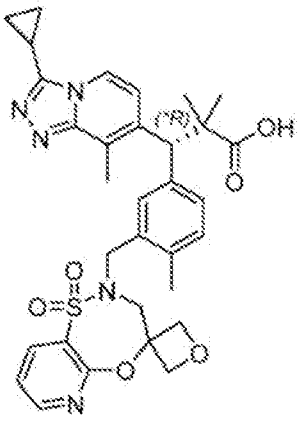
[1805] Ejemplo 619: Ácido (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico.



[1806] Paso A: (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de metilo. Una solución de (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 186, 209,7 mg, 0,515 mmol), 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 190, 146,1 mg, 0,57 mmol) y trifenilfosfina (229,6 mg, 0,875 mmol) en THF (2,6 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (194 mg, 0,843 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título que contenía disolventes residuales (380 mg, rendimiento del 114 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{34}H_{39}N_5O_6S$, 645,3; m/z encontrado, 646,3 $[M+H]^+$.

[1807] Paso B: Ácido (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico. (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*-il)metil)fenilo)propanoato de metilo (332,3 mg, 0,515 mmol) se disolvió en THF (2 mL). Se añadieron hidróxido de tetrabutilamonio 30-hidrato (2,097 g, 2,62 mmol) y agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 3,5 horas, transcurrido este tiempo se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se acidificó a pH 3-4 usando HCl 1 M. La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolventes orgánicos que se combinaron, se lavaron con salmuera 3 veces, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título (173,4 mg, rendimiento del 53%). EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; m/z encontrado, 632,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

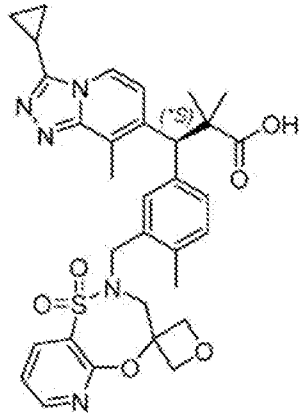
[1808] Ejemplo 620: Ácido (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



[1809] El compuesto del título (97,3 mg, 35,5%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 619 donde 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]Se usó]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 618,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

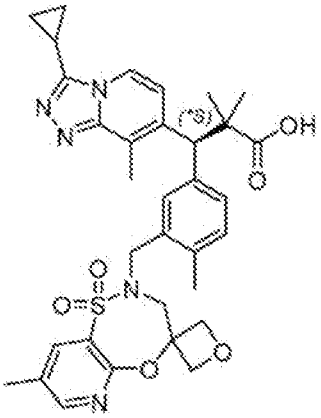
(s, 1H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 35,3 Hz, 6H), 1,24-1,10 (m, 4H).

[1810] Ejemplo 621: Ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metbil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico.



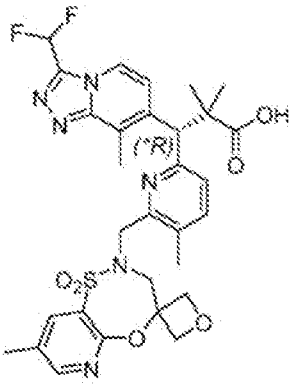
[1811] El compuesto del título (95,8 mg, 30,7%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 619 donde (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3]-A]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 184) se usó en lugar de (**R)*-3-(3-ciclopropil-metilo). 8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo, y 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] (Intermedio 59) se utilizó en lugar de 8'-metil-2',3'-dihidrospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}N_5O_6S$, 617,2; m/z encontrado, 618,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,59-8,51 (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).

[1812] Ejemplo 622: Ácido (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico.



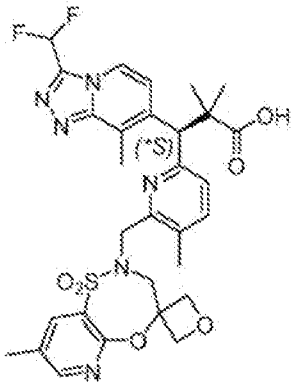
[1813] El compuesto del título (97,3 mg, 35,5%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 619 donde (**S)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 184) se usó en lugar de (**R)*-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 631,2; m/z encontrado, 632,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1814] Ejemplo 626: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



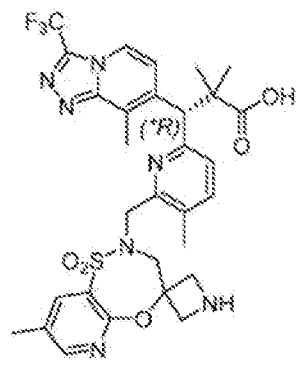
[1815] El segundo isómero eluido (240,8 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 627 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, se encontraron 642,2 m/z, 643,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,39 (br s, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *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* = 7,7Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1816] Ejemplo 627: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



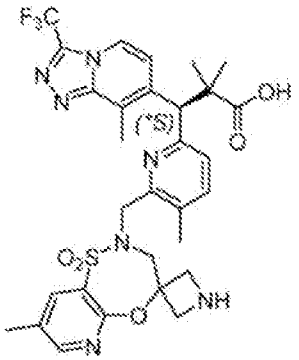
[1817] El compuesto del título (50,5 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 610 donde 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 190) se utilizó en lugar de 2',3'-dihidroespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y las siguientes condiciones de separación quiral SFC se usaron en el Paso B: columna Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm x 10 µm, eluyente: 40% de etanol que contiene 0,1% v/v amoniaco acuoso al 25%:CO_2) para producir dos isómeros. El primer isómero eluido (163,9 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_2N_6O_6S$, se encontraron 642,2 m/z, 643,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

[1818] Ejemplo 629: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1819] Se preparó el compuesto del título (24 mg) usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 630, Paso B, donde se usó el segundo isómero eluido del Ejemplo 630, Paso A, en lugar del primer isómero eluido del Ejemplo 630, Paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, se encontraron 659,2 m/z, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

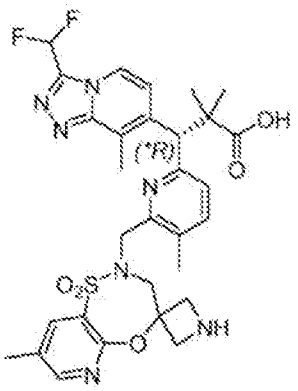
[1820] Ejemplo 630: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1821] Paso A: 2'-((6-(3-(terc-butoxi)-2,2-dimetil-1-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-oxopropil)-3-metilpiridin-2-il)metil)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota DIAD (162 mg, 0,801 mmol) a una solución en agitación de 3-(6-(hidroximetil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 197 250 mg, 0,522 mmol), *8'*-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de *terc*-butilo (Intermedio 153, 223 mg, 0,627 mmol) y PPh_3 (222 mg, 0,846 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 3 horas, después de lo cual la mezcla se vertió en agua y luego se extrajo con diclorometano. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX, 150 x 30 mm x 5 µm, eluyente: CH_3CN del 66 % al 96 % (v/v) en H_2O con HCOOH al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla. de enantiómeros. Esta mezcla se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Regis *(S,S)* Whelk-O1, 250 mm x 30 mm, 10 µm, eluyente: 50 % de isopropanol que contiene 0,1 % v/v, 25 % de amoníaco acuoso:CO_2). para producir dos isómeros. El primer isómero eluido (120 mg) se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, se encontró 815,3 m/z, 816,3 $[M+H]^+$. El segundo isómero eluido (110 mg) se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}F_3N_7O_7S$, se encontró 815,3 m/z, 816,3 $[M+H]^+$.

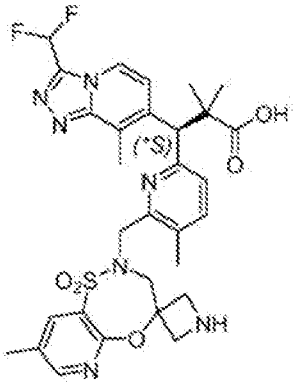
[1822] Paso B: Ácido (**S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se agitó a temperatura ambiente una mezcla que contenía el primer isómero eluido del Ejemplo DK 518, Paso A (160 mg, 0,196 mmol) y una solución de HCl 4 M en dioxano (10 mL) en dioxano-acetonitrilo (3:1, 8 mL). Después de 24 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm x 10 µm, eluyente: etanol al 50 % que contenía amoniaco acuoso al 0,1 % v/v:CO_2 al 25 %) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 33%) como un sólido blanco después de concentrar hasta sequedad mediante liofilización. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_7O_5S$, se encontraron 659,2 m/z, 660,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[1823] Ejemplo 631: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1824] El segundo isómero eluido (30,4 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 631 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, se encontraron 641,2 m/z, 642,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[1825] Ejemplo 632: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



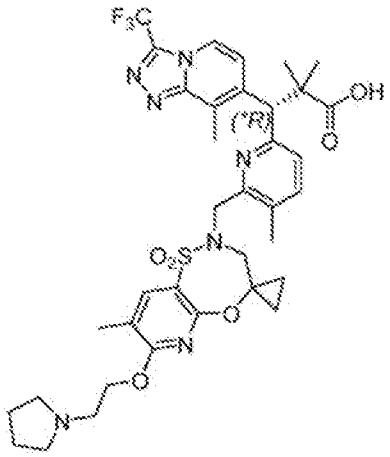
[1826] Paso A: 2'-((6-(1-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-3-metilpiridin-2-il)metil)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido de terc-butilo. El compuesto del título (490 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 642, Paso A donde 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Intermedio 196) se utilizó en lugar de 3-(4-(clorometilo)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo y 8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina]-1-carboxilato de terc-butilo 1',1'-dióxido (Intermedio 153) se usó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_7S$, se encontró 755,3 m/z, 756,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-*d4)* 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* = 7,7Hz, 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).

[1827] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. El compuesto del título (400 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 642, Paso B, donde *terc*-butil 2'-((6-(1-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-3-metilpiridin-2-il)metil)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-1-carboxilato 1',1'-dióxido se utilizó en lugar de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidrospiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{35}F_2N_7O_5S$, se encontraron 655,3 m/z, 656,3 $[M+H]^+$.

[1828] Paso C: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Una mezcla que contiene NaOH (68 mg, 1,7 mmol) y 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (340 mg, 0,519 mmol) se agitó en THF-agua (1:1, 4 mL) a 75 ºC. Después de 6 horas, la mezcla se dejó enfriar a

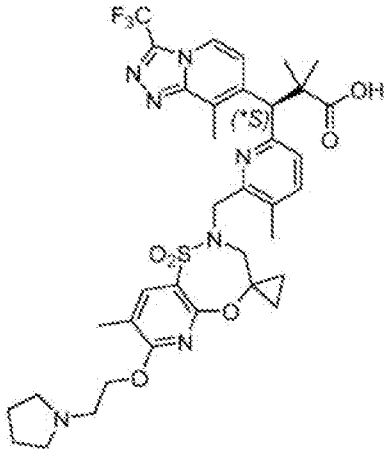
temperatura ambiente y luego el pH se ajustó a 6-7 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 N. La mezcla se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Boston Green ODS, columna de 150 x 30 x 5 µm, eluyente: 15% a 45%) (v/v) CH_3CN en H_2O con 0,225 % de HCOOH) para dar el compuesto del título (190 mg, 54 %) como una mezcla de enantiómeros. Esta mezcla se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm x 10 µm, eluyente: 50 % de etanol que contiene 0,1 % v/v 25 % de amoníaco acuoso:CO_2) para producir dos isómeros, los cuales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Xtimate C18, 150 mm x 40 mm x 10 µm (eluyente: 15 % a 45 % (v/v) de CH_3CN en agua con 0,225 % de HCOOH). El primer isómero eluido (35 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{33}F_2N_7O_5S$, se encontraron 641,2 m/z, 642,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1829] Ejemplo 633: Ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1830] El segundo isómero eluido (87,2 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 634 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, se encontró 757,3 m/z, 758,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

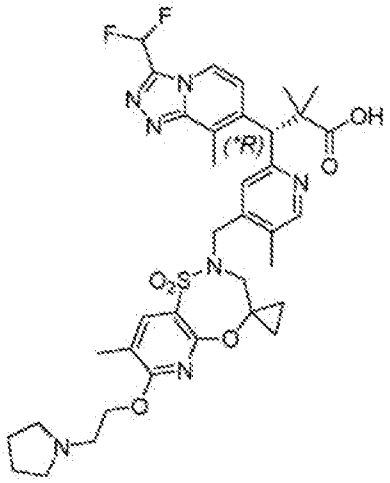
[1831] Ejemplo 634: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico



[1832] Paso A: 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (500 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 642, Paso A usando 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 198) se utilizó en lugar de 3-(4-(clorometilo)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo y utilizando 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{50}F_3N_7O_6S$, se encontró 813,2 m/z, 814,4 $[M+H]^+$.

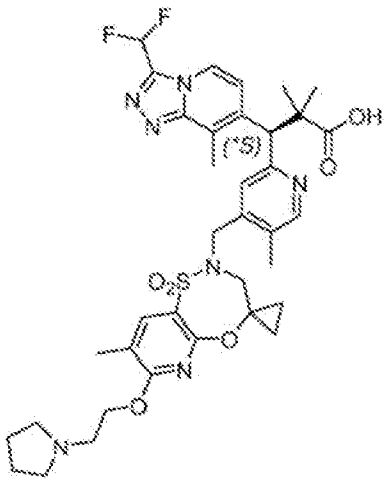
[1833] Paso B: Ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Una mezcla que contiene 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo (500 mg, 0,467 mmol) y solución de HCl 4 M en dioxano (20 mL) en dioxano-acetonitrilo (1:1, 10 mL) se agitaron a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Xtimate C18, 150 mm x 40 mm x 10 µm (eluyente: 25 % a 55 % (v/v) CH_3CN en agua con 0,225 % de HCOOH) para producir una mezcla de enantiómeros. Esta mezcla se purificó adicionalmente mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm x 10 µm, eluyente: etanol al 50 % que contiene 0,1 % v/v amoniaco acuoso al 25%:CO_2) para producir dos isómeros. El primer isómero eluido (88 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{42}F_3N_7O_6S$, se encontró 757,3 m/z, 758,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1834] Ejemplo 635: Ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



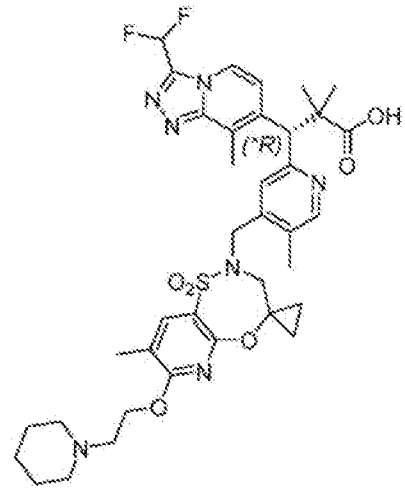
[1835] El segundo isómero eluido (57,6 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 636 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, se encontraron 739,3 m/z, 740,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,35-8,30 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,56 (m, 1H), 7,34 (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).

[1836] Ejemplo 636: Ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



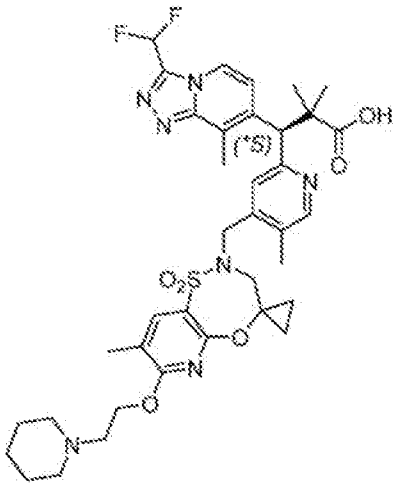
[1837] El compuesto del título (58,6 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 640, donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidina)-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido en el Paso A y después de la separación por SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 50 mm, 10 µm, eluyente: 50% de etanol que contiene 0,1% v/v 25% de amoníaco acuoso:CO_2). El primer isómero eluido (58,6 mg) se denominó (*S): EM (ESI): masa calc. para $C_{36}H_{43}F_2N_7O_6S$, se encontraron 739,3 m/z, 740,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1838] Ejemplo 637: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metilo-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



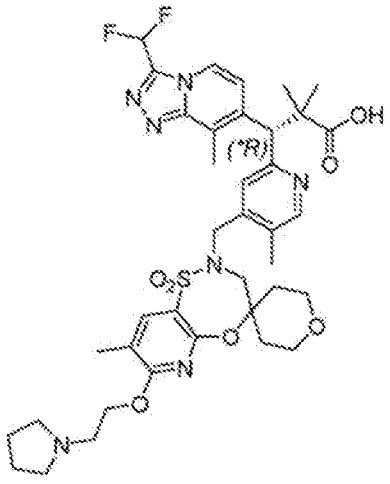
[1839] El segundo isómero eluido (51 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 638 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, se encontró 753,3 m/z, 754,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,36-8,31 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,57 (m, 1H), 7,28 (d, *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).

[1840] Ejemplo 638: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



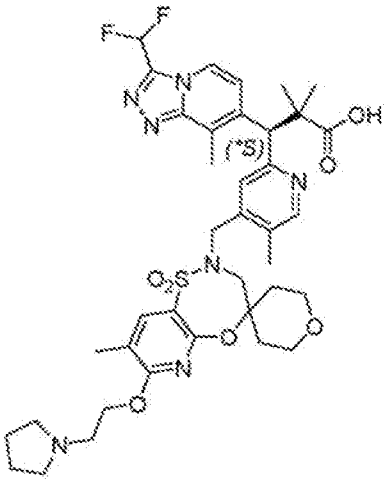
[1841] El compuesto del título (50,5 mg) se preparó usando reacción análoga y condiciones de separación de SFC quiral como se describe en el Ejemplo 640 donde 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 136) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepina] 1',1'-dióxido en el Paso A. El Ejemplo 638 fue el primer isómero eluyente y se denominó (**S)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{45}F_2N_7O_6S$, se encontró 753,3 m/z, 754,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1842] Ejemplo 639: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1843] El segundo isómero eluido (43,9 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 640 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, se encontró 783,3 m/z, 784,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

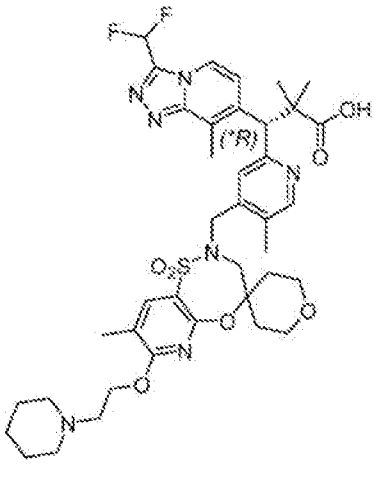
[1844] Ejemplo 640: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1845] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (340 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 642, Paso A donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 134) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido. EM (ESI): masa calc. para $C_{42}H_{55}F_2N_7O_7S$, se encontró 839,4 m/z, 840,5 $[M+H]^+$.

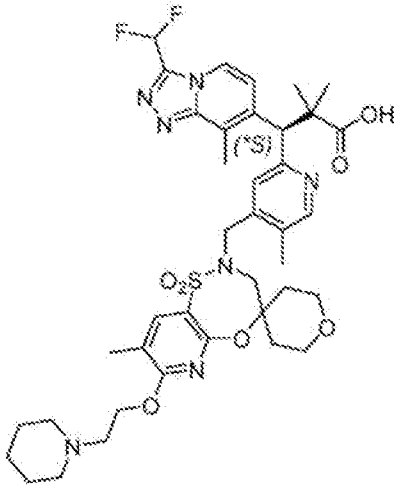
[1846] Paso B: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (15 mL) a una solución en agitación de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridina-2-il)propanoato de *terc*-butilo (340 mg, 0,405 mmol) en dioxano (10 mL). Después de 20 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (10 mL) y luego se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (15 mL). Después de 60 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Boston Green ODS, 150 mm x 30 mm x 5 µm, eluyente: CH_3CN del 15% al 45% (v/v) en H_2O con HCOOH al 0,225%). Las fracciones puras se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros (140 mg). Esta mezcla se separó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak EA-H, 250 mm x 30 mm, 5 µm, eluyente: isopropanol al 35 % que contiene amoníaco acuoso al 0,1 % v/v:CO_2 al 25 %) para proporcionar dos isómeros. El primer isómero eluido (42,2 mg) se denominó (**S*): EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, se encontró 783,3 m/z, 784,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1847] Ejemplo 641: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1848] El segundo isómero eluido (41,7 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 642 se denominó (**R*): EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, se encontró 797,3 m/z, 798,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1849] Ejemplo 642: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



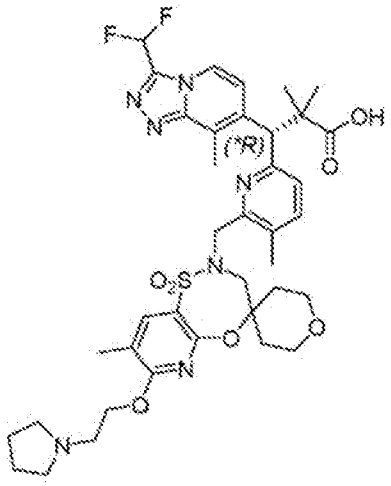
[1850] Paso A: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. Una mezcla que contiene 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 192, 200 mg, 0,418 mmol), 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 72, 155 mg, 0,377 mmol), y carbonato de potasio (290 mg, 2,10 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a 80 ºC. Después de 16 horas, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, después se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg, 76%) que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. EM (ESI): masa calc. para $C_{43}H_{57}F_2N_7O_7S$, se encontró 853,4 m/z, 854,5 $[M+H]^+$.

[1851] Paso B: 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo. Una mezcla de 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo (350 mg, 0,41 mmol), HCl 4N en dioxano (8 mL) y 5 gotas de metanol se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió más HCl 4N en dioxano (5 mL). Después de 16 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{40}H_{51}F_2N_7O_7S$, se encontró 811,4 m/z, 812,4 $[M+H]^+$.

[1852] Paso C: Ácido (**S-3*-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico. Una mezcla que contiene 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoato de metilo (330 mg, 0,406 mmol) y $LiOH·H_2O$ (170 mg, 4,25 mmol) en dioxano:agua (1:1, 8 mL) se agitó a 60 ºC. Después de 8 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 6 añadiendo una solución acuosa de HCl 1 M. La mezcla se concentró hasta la tintura a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 x 40 mm x 10 µm, eluyente: CH_3CN del 20% al 50% (v/v) en H_2O con HCOOH al 0,2%). Las fracciones puras se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros en forma de un sólido amarillo (140 mg). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, se encontró 797,3 m/z, 798,3 $[M+H]^+$. Esta mezcla se separó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak EA-H, 250 mm x 30 mm, 5 µm, eluyente: etanol al 35 % que contenía amoniaco acuoso al 0,1 % v/v:CO_2 al 25 %) para proporcionar dos isómeros. El primer isómero eluido (45 mg) se denominó (**S)*, que se sometió a una purificación por HPLC preparativa adicional (Xtimate C_{18}, columna de 150 x 40 mm x 10 µm, eluyente: 20 % a 50 % (v/v) de CH_3CN en H_2O con 0,2 % HCOOH) para producir el compuesto del título (30,1 mg) como un polvo blanco después de la liofilización: EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{49}F_2N_7O_7S$, se encontró 797,3

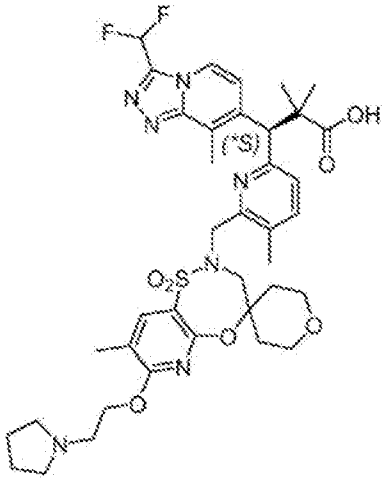
m/z, 798,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 8,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,50 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 4H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 4H), 2,13 (s, 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).

[1853] Ejemplo 643: Ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1854] El segundo isómero eluido (34,2 mg) para la separación quiral descrita en el Ejemplo 644 se denominó (**R)*: EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, se encontró 783,3 m/z, 784,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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* = 7,7Hz, 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).

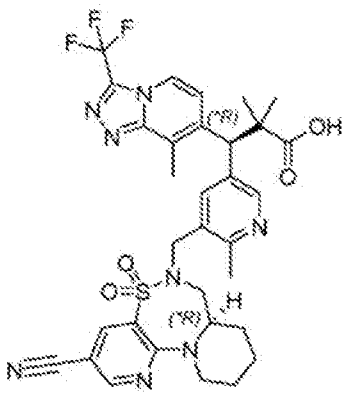
[1855] Ejemplo 644: Ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico.



[1856] El compuesto del título (24,2 mg) se preparó usando condiciones de reacción análogas a las descritas en el Ejemplo 640, donde 3-(6-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8 Se usó-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (Intermedio 194) se utilizó en lugar de 3-(4-(clorometil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo en Paso A y posterior separación por SFC utilizando una fase estacionaria quiral (columna Regis *(S,)* Whelk-O1, 250 mm x 50 mm, 10 µm, eluyente: 50 % de etanol que contiene 0,1 % v/v, 25 % de amoníaco acuoso:CO_2) y luego purificación adicional mediante HPLC preparativa (Xtimate Columna C_{18}, 150 mm x 25 mm x 5 µm (eluyente: 20 % a 50 % (v/v) de CH_3CN en agua con 0,225 % de HCOOH) en el Paso B. El primer isómero eluido se denominó (**S): EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{47}F_2N_7O_7S$, se encontró 783,3 m/z, 784,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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* = 7,7Hz, 1H), 4,97 (s, 1H),

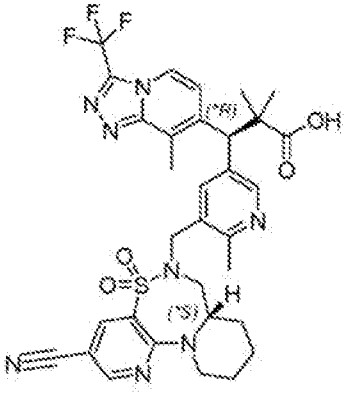
4,54 (s, 2H), 4,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,75-3,56 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

[1857] Ejemplo 654: Ácido (**R*)-3-(5-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



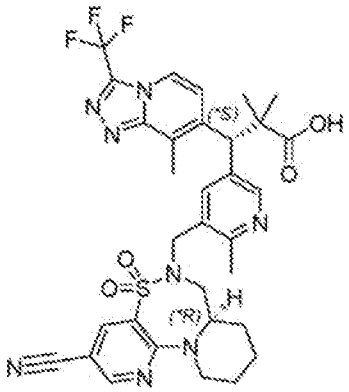
[1858] El segundo isómero eluido (38 mg) en la separación quiral descrita en el Ejemplo 655 se denominó (**R/*R*): EM: masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z encontrado, 683,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51-8,44 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35-7,31 (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).

[1859] Ejemplo 655: Ácido (**R*)-3-(5-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



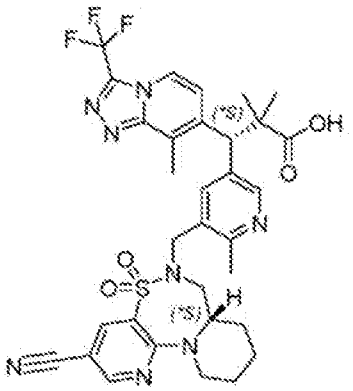
[1860] El segundo pico en la separación quiral descrito en el Ejemplo 657 se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (AS-H, fase móvil: 80 % CO_2, 20 % MeOH) para proporcionar dos isómeros. El primer isómero eluido (42 mg) se denominó (**R/*S*): EM: masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z encontrado, 683,2. RMN ^{1}H (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).

[1861] Ejemplo 656: Ácido (**S*)-3-(5-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1862] El segundo isómero eluido del primer pico (37 mg) en la separación quiral descrita en el Ejemplo 657 se denominó (**S/*R)*: EM: masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z encontrado, 683,3. RMN ^{1}H (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).

[1863] Ejemplo 657: Ácido (**S)*-3-(5-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metilo)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1864] Paso A: 3-(5-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo. Una solución de 3-(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (Intermedio 185, 511 mg, 1,17 mmol), 3-cloro-7,7a,8,9,10,1-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido (Intermedio 95, 507 mg, 1,76 mmol) y trifenilfosfina (494 mg, 1,88 mmol) en THF (6 ml)) se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió DBAD (438 mg, 1,90 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de 50 ºC durante 30 minutos. 3-cloro-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3'f][1,2,5]tiadiazepina 5,5-dióxido adicional (250 mg), trifenilfosfina (300 mg), DBAD (300 mg) y THF (6 mL) y la reacción se agitó a 50 ºC durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (400 mg, rendimiento del 48 %). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{35}ClF_3N_7O_4S$, 705,2; m/z encontrado, 706,2 $[M+H]^+$.

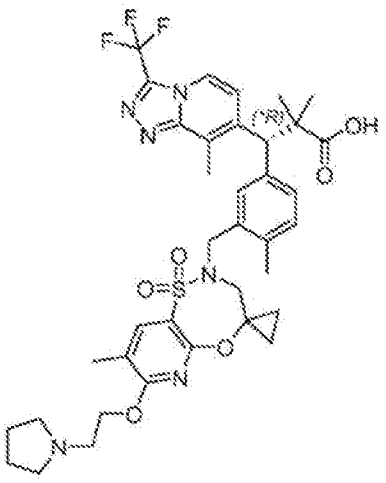
[1865] Paso B: Ácido 3-(5-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (1,5 ml, 3,0 mmol) a una solución de 3-(5-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-*d:*2',3'f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de metilo (400 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó a 75 ºC durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se utilizó una solución acuosa de HCl 1 M. Se añadió hasta que el pH fue 4. Se añadió EtOAc y se separó la mezcla bifásica resultante. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones de disolvente orgánico que se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (417 mg, 106 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{31}H_{33}ClF_3N_7O_4S$, 691,2; m/z encontrado, 692,2 $[M+H]^+$.

[1866] Paso C: Ácido 3-(5-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió

DMA (3 mL) a una mezcla de ácido 3-(5-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico (417 mg, 0,602 mmol), cianuro de zinc (144,5 mg, 1,23 mmol), XPhos Pd G2 (53,3 mg, 0,068 mmol) y polvo de zinc (20 mg, 0,3 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto y después la reacción se calentó a 120 ºC durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró y se purificó mediante HPLC básica preparativa (XBridge C_{18}, acetonitrilo-agua, NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título (285 mg, 69 % de rendimiento). EM (ESI): masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z encontrado, 683,3 $[M+H]^+$.

[1867] Paso D: Ácido (**S)*-3-(5-(((**S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d:*2',3'f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metilo)-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. La mezcla de isómeros del ácido 3-(5-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico se separó inicialmente mediante SFC quiral (SFC-B, fase móvil: 70% CO_2, 30% MeOH) y luego SFC quiral (AS-H, fase móvil: 80% CO_2, 20% MeOH) para producir dos picos, un primer isómero eluyente (**S/*S)* y un segundo isómero eluyente, (**S/*R*). El primer isómero eluido (35 mg): EM: masa calc. para $C_{32}H_{33}F_3N_8O_4S$, 682,2; m/z encontrado, 683,3. RMN ^1H (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).

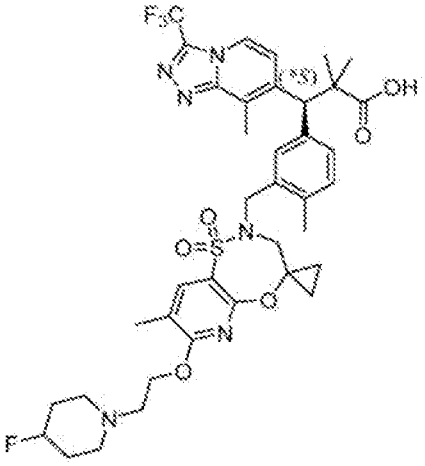
[1868] Ejemplo 658: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1869] Paso A: (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo. El compuesto del título (200 mg, 34%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 donde 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137) se utilizó en lugar de 8'-metil-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,2',3,3',5,6-hexahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido y (**R)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (Intermedio 135) se utilizó en lugar de (**S)*-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-3-(8-metil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de bencilo en el paso A. Masa calculada para $C_{41}H_{51}F_3N_6O_6S$, 812,4; m/z encontrado, 407,3 $[M+2H]^{2+}$.

[1870] Paso B: Ácido (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il))etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió (**R)*-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1')-dioxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de *terc*-butilo (200 mg 0,246 mmol), DCM (4,0 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 1,5 h, luego se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se trató con acetato de etilo/hexanos y el material precipitado se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 84%) como la sal de TFA. EM (ESI): masa calc. para $C_{37}H_{43}F_3N_6O_6S$, 756,3; m/z encontrado, 757,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

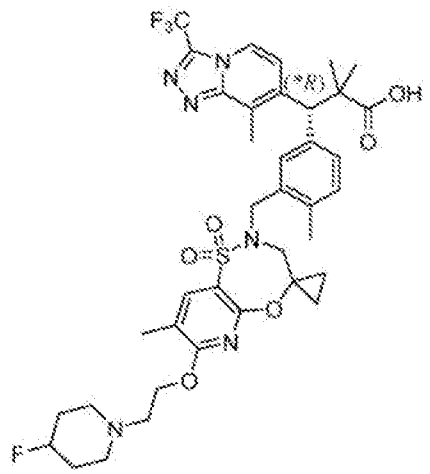
[1871] Ejemplo 661: Ácido (**S*)-3-(3-((7-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1872] Paso A: Ácido 3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperldin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-bencilo. 7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (430 mg, 1,12 mmol, Intermedio 202) a una solución de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-bencilo (Intermedio 203, 620 mg, 1,17 mmol), K_2CO_3 (618 mg, 4,47 mmol) y CH_3CN (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 16 horas antes de concentrarla hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo; gradiente de 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 68%). EM (ESI): masa calc. para $C_{45}H_{50}F_4N_6O_6S$ 878,3 m/z encontrado 879,5 $[M+H]^+$.

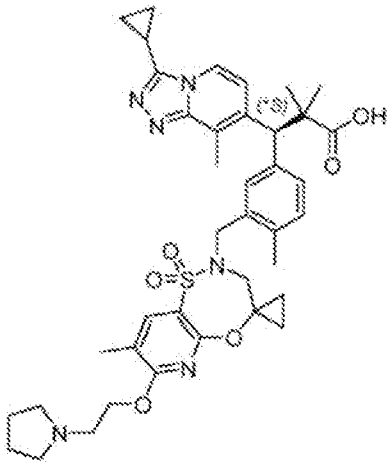
[1873] Paso B: Ácido (**S*)-3-(3-((7-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (335 mg, 7,98 mmol) a una solución de 3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1,1-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**S*)-bencilo (700 mg, 0,796 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 75 ºC durante 12 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (5 mL), se ajustó el pH a 6-7 con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2X). Estas extracciones dieron como resultado varias fracciones que se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyente: CH_3CN/H_2O con 0,225 % de HCOOH; 28 % a 58 % (v/v), gradiente) para proporcionar el compuesto del título (321 mg, 50 %) como un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$ 788,3 m/z encontrado 789,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* 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).

[1874] Ejemplo 662: Ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico.



[1875] El compuesto del título (350 mg, 62%) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 661 donde 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de (**R*)-bencilo (Intermedio 204) se utilizó en lugar de 3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoato de(**S*)-bencilo en el paso A. EM (ESI): masa calc. para $C_{38}H_{44}F_4N_6O_6S$ 788,3 m/z encontrado 789,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[1876] Ejemplo 663: Ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



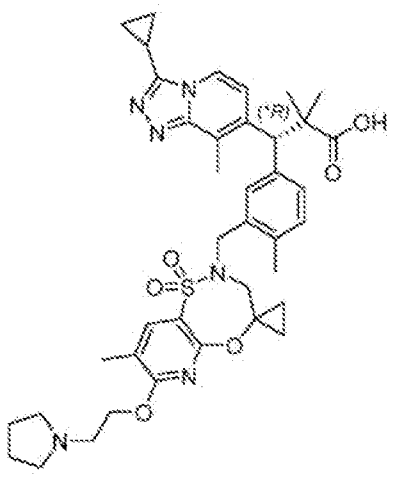
[1877] Paso A: (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo. Se añadió $SOCl_2$ (0,3 ml, 4 mmol) a una solución que consistía en (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Intermedio 199, 400 mg, 0,827 mmol) y diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (415 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ 502,05; m/z encontrado, 502,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) 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).

[1878] Paso B: (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de bencilo. (**S*)-3-(3-(clorometil)-4-metilfenil)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (415 mg, 0,827 mmol), 8'-metil-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina] 1',1'-dióxido (Intermedio 137, 321 mg, 0,908 mmol), K_2CO_3 (343 mg, 2,48 mmol) y acetonitrilo (20 mL)) se combinaron y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 ºC. Después de este tiempo, se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtración con acetonitrilo (5 x 3 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad a

presión reducida para proporcionar el compuesto del título (677 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI): masa calc. para $C_{46}H_{54}N_6O_6S$ 819.02; m/z encontrado, 819,5 $[M+H]^+$.

[1879] Paso C: Ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico. (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-b [1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoato de bencilo (677 mg, 0,827 mmol), MeOH (20 mL) y Pd/C húmedo (100 mg, 10 % en peso se añadieron combinados y la mezcla resultante se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtración con MeOH (5 mL x 3). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida, se combinó con otro lote del mismo compuesto y se purificó mediante HPLC ácida preparativa (Xtimate C_{18}, columna de 150 mm x 25 mm x 5 µm, eluyente: CH_3CN al 25-55 % y H_2O con 0,225 % HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (343,6 mg) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}N_6O_6S$ 728,90; m/z encontrado, 729,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,7Hz, 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).

[1880] Ejemplo 664: Ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico.



[1881] El compuesto del título (326,1 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 663 donde (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo. (Intermedio 200) se usó en lugar de (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo y el compuesto final se purificó mediante HPLC ácida preparativa (Boston Green ODS, columna de 150 mm x 30 mm x 5 µm, eluyente: 25-55 % de CH_3CN y H_2O con 0,225 % de HCOOH). EM (ESI): masa calc. para $C_{39}H_{48}N_6O_6S$ 728,90; m/z encontrado, 729,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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* = 7,7Hz, 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).

Ensayo biológico.

[1882] La potencia de unión se evaluó mediante un ensayo ThermoFluor® y la actividad celular en células HEK se evaluó mediante un ensayo ARE.

[1883] El ensayo ARE utiliza una línea celular indicadora de luciferasa donde la señal es proporcional a la activación de NrF_2 del ARE. La línea celular está disponible comercialmente en Promega y se preparó transfectando de manera estable células HEK293 con un vector (pGL4.11) que contiene el elemento de respuesta ARE aguas arriba de un promotor mínimo. El promotor impulsa la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga luc2. Tras la interrupción de la unión de KEAP1-Nrf2 por el compuesto, Nrf2 se traslada al núcleo donde se une a ARE y activa la transcripción de la luciferasa.

[1884] Los materiales utilizados en este ensayo ARE son los siguientes: la línea celular Glo-Response ARE-luc2P HEK293 y el sistema de ensayo One-Glo Luciferase se adquirieron de Promega (Madison, WI). El medio Eagle modificado por Dulbecco ((DMEM), bajo nivel de glucosa, GlutaMAX, piruvato), suero fetal bovino (certificado, inactivado por calor),

higromicina B y solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco se adquirieron de Life Technologies (Grand Island, NY). La penicilina, la solución de estreptomicina (100x) y la tripsina-EDTA al 0,05% se adquirieron en Corning (Manassas, VA). DMSO se adquirió de Merck Millipore.

[1885] El protocolo de ensayo ARE es el siguiente: las células se mantuvieron en medio de crecimiento (DMEM + 10 % FBS, 200 µg/ml de higromicina B, ps) entre 20 y 90 % de confluencia dividiéndolas dos veces por semana. Un día antes del ensayo, las células se tripsinizaron, se contaron para determinar el recuento de células viables y se resuspendieron en medio de ensayo (DMEM + FBS al 10 %, ps) a 250.000 células/ml. Se sembraron cinco mil células por pocillo en una placa de cultivo de tejido blanco sólido recubierta con PDL de 384 pocillos (Greiner 781201-906) con DMSO al 100%. Se utilizó DMSO al 100% como control bajo. En cada placa se incluyó una serie de dosis de 11 puntos del compuesto de control. Los compuestos se aplicaron en una placa intermedia (placa de 384 pocillos con fondo en V Greiner nº 781280) utilizando el dispensador acústico Echo (Labscyte San José, CA). El tamaño del punto fue de 240 nL.

[1886] El día del ensayo, se agregaron 60 ml por pocillo de medio de ensayo a la placa previamente manchada para preparar reservas compuestas 2X usando el Combi (Thermo Waltham, MA). El compuesto y el medio se mezclaron en el Janus y se añadieron 20 ml de solución madre de compuesto 2x a la placa celular que ya contenía 20 ml de medio de ensayo procedente del cultivo en placas celulares. La dosis máxima de compuesto (final) fue típicamente 20 o 2 mM y la concentración final de DMSO fue 0,2%. Las placas se devolvieron a la incubadora de cultivo de tejidos durante 24 horas.

[1887] Al día siguiente, se midió la actividad de la luciferasa según el protocolo del fabricante para el reactivo de luciferasa One-Glo. Las placas se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron cuarenta microlitros de reactivo One-Glo (equilibrado a temperatura ambiente) por pocillo usando el Combi. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante 3 min. La luminiscencia se leyó en el lector de placas múltiples BMG Pherastar (Cary, NC) utilizando el protocolo de luminiscencia (intervalo de 1 segundo).

[1888] Los datos dosis-respuesta se analizaron en Genedata Screener utilizando el modelo de regresión no lineal 4PL. Para el análisis de datos se utilizaron recuentos de luminiscencia sin procesar y valores normalizados.

[1889] Los resultados de los compuestos probados en el ensayo ARE se presentan en la Tabla 4 como un promedio de los resultados obtenidos.

[1890] ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia (Tf) que estima las afinidades de unión del ligando midiendo el efecto de un ligando sobre la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, M. W., et al., J. Biomol. Screen 2010, 6, 429-40). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas y riguroso en la interpretación teórica mediante la cuantificación de constantes de unión de equilibrio (*KD)*.

[1891] En un experimento ThermoFluor® en el que se controla la estabilidad de las proteínas a medida que la temperatura aumenta constantemente, un ligando de unión en equilibrio provoca que el punto medio de una transición de desarrollo (T_m) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden de clasificación de valores de ΔT_m a una concentración de compuesto único o en términos de valores de *KD,* estimados a partir de curvas de respuesta de concentración.

[1892] Los detalles de la construcción del ensayo KEAP1 KELCH ThermoFluor® son los siguientes: en el ensayo se utilizó el dominio Kelch de KEAP 1 humano (321-624 aa). La proteína se expresó en *E. coli* con la etiqueta 6His que se escindió antes de recibirla para su uso.

[1893] Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo utilizando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, L.L.C. a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. Se utilizó 1,8-ANS (Invitrogen) como tinte fluorescente. Las soluciones de proteínas (KEAP Kelch) y compuestos se dispensaron en microplacas de PCR de polipropileno negro de 384 pocillos (Abgene) y se cubrieron con aceite de silicona (1 µL, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

[1894] Los pocillos de referencia contenían KEAP Kelch sin compuestos, y las condiciones del ensayo fueron las siguientes: KEAP Kelch 1,1 µM (0,037 mg/ml), 1,8-ANS 80 µM, PIPES 25 mM, pH 7,0, NaCl 100 mM, Tween-20.

[1895] La afinidad de unión se estimó como se describió anteriormente (Matulis, D. et al., Biochemistry 2005, 44, 5258-66) utilizando los parámetros termodinámicos del desarrollo de proteínas que se enumeran a continuación.

$$\Delta H_{(T_m)} = 50 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta C_{p(T_m)} = 4 \text{ kcal/mol}$$

Referencia KEAP Kelch T_m: 49,5 +/- 0,4

[1896] Los datos del ensayo ThermoFluor se presentan en la Tabla 4 como un promedio de los resultados obtenidos.

Tabla 4 Datos de ensayo basados en células ARE y unión de ThermoFluor

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
7	0,127	74
8	0,188	660
9	<1	3,8
10	<1	5,2
11	0,024	4,2
17	*	3,6
18	*	1,5
19	1284	789
26	0,174	32
27	*	28,8
28	<1	23,5
29	<1	50,9
30	<1	73,7
31	*	9,9
32	*	13,6
33	<1	30,6
34	<1	118,7
35	<1	65,7
36	<1	15,2
37	<1	25,7
38	<1	7,2
39	4250	1260
40	NT	NT
41	<1	46
42	7540	3460
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
55	<1	123,7
56	<1	48
57	5670	6658
64	<1	304,4
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
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
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
129	<1	6,8
130	*	54,8
131	*	1,6
132	*	NT
133	<1	2
134	<1	61,3
149	8,6	250
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
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
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
230	<1	480
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
284	1,65	212,8
285	1,1	128,9
286	3,39	504,1

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
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
299	*	11,4
300	<1	5,0
307	*	2,0
308	<1	1,4
309	*	0,9
310	*	3,0
311	<1	9,3
312	<1	13,1
313	*	1,1
314	<1	1,0
315	287,1	147,8
316	*	1,3
317	<1	1,9
318	1990	598,3
319	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
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
345	>10,000	>19,9986
346	*	49,8
347	*	3576,0
348	*	19,2
349	*	1535,3
350	*	23,4
351	*	836,0
352	*	43,7
353	*	1405,7
354	<1	20,6
355	3070,4	1138,7
356	3547,3	11,8
357	<1	452,0
358	4464,8	23,3
359	<1	1234,0
360	<1	9,3
361	<1	60,4
362	<1	20,5
363	<1	12,9
364	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
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
406	*	3,6
407	*	1,47
408	1283,51	789,59
409	<1	2,64
410	2401,6	1220,67
414	*	11,04
415	*	5,10
416	*	2,53
422	<1	1,30
423	586,273	409,07
424	<1	1,65
425	<1	96,89
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
442	<1	553,35
443	<1	1104,84
444	21,2961	>20,000
445	<1	715,81
446	<1	23,83
447	*	2,93

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
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
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
504	*	7,22
505	NT	NT

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
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
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
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

(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
565	59,42	>20,000
566	*	6,81
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
596	<1	3,08
597	<1	2,79
598	<1	8,85
599	<1	246,38
600	<1	4,58
601	<1	4,79
602	<1	2,72
603	<1	54,97
604	<1	8,82
605	<1	109,42
606	1733,01	>20,000
607	1363,33	7617,28
608	<1	9,12
609	634,02	>20,000
610	<1	4,42
611	12844	574,12
614	<1	0,71
615	<1	1,09
616	<1	2,14
617	<1	1,15
619	<1	4,48
620	<1	7,87
621	<1	5636,38
622	2529,3	3227,01

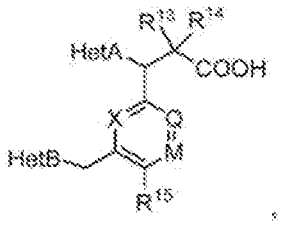
(Continuación)

Ejemplo nº	Tf K_d (nM)	Ensayo ARE (nM)
626	2979,89	229,14
627	<1	1,35
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
654	*	6884,94
655	<1	138,01
656	*	3592,53
657	<1	74,99
658	1213,67	6053,41
661	<1	NT
662	568,20	308,04
663	<1	57,5
664	1840	>20,000

* curvas dosis-respuesta atípicas, no se informa la afinidad de unión, NT significa que el compuesto no se probó en el ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



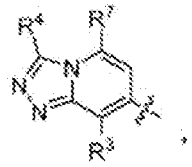
(I)

donde

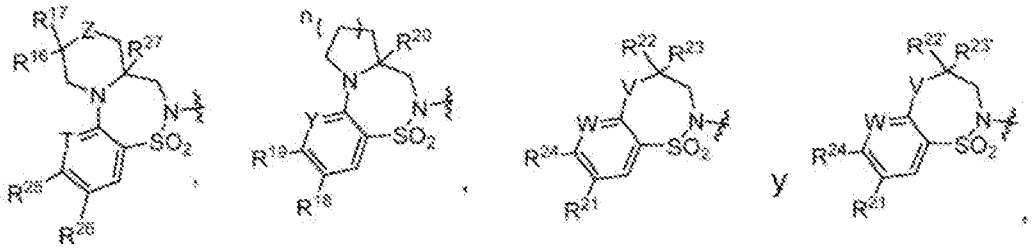
X es CH o N;
Q es CH o N;
M es CH o N;
en donde

cuando X es N, cada uno de Q y M es CH;
cuando Q es N, cada uno de X y M es CH; y
cuando M es N, cada uno de X y Q son CH;

R^{15} es CH_3 o Cl;
R^{13} es H, F o alquilo C_1-C_4;
R^{14} es H, F o alquilo C_1-C_4;
HetA es



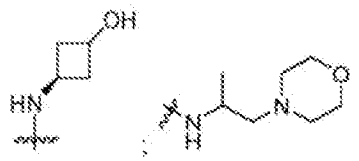
donde
R^3 es H o alquilo Ci-Ca;
R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^7 es H o alquilo C_1-C_4;
HetB se selecciona del grupo que consiste en



donde
Z se selecciona del grupo que consiste en O, CH_2, NH y $N(CH_3)$;
T es CH o N;
Y es CH o N;
W es CH o N;
V es O o $N(CH_3)$;
R^{16} es H o F;
R^{17} es H o F;

n es 0, 1 o 2;
R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, halo, $C(O)NH_2$, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{19} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

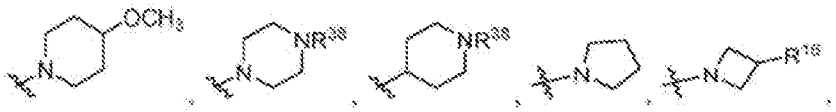
$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



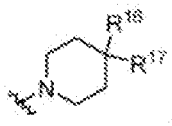


Oalquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3OH$, $-N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4



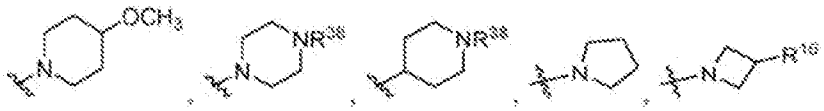


y

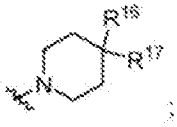


$-N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, $-OCH_3$, $-N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4





y

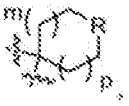


y

alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$, -$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

R^{20} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar

(a) el resto

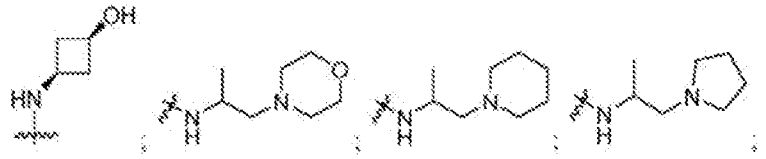


en donde R se selecciona del grupo que consiste en CH_2, NR^{38} y O, m es 0 o 1, y p es 0 o 1; o
(b) el resto



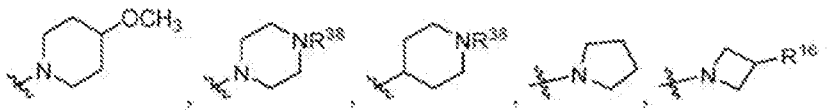
$R^{22'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4, y
$R^{23'}$ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4;
R^{24} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

C(O)(NH)cicloalquilo C_3-C_4; $N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;

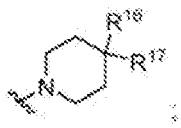


Oalquilo C_1-C_6;
Oalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4;



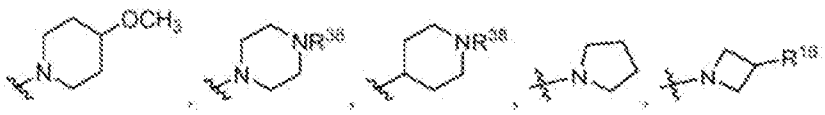


y

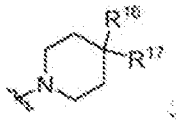


-$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, -OCH_3, -$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4,





y

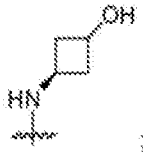


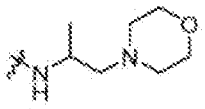
y

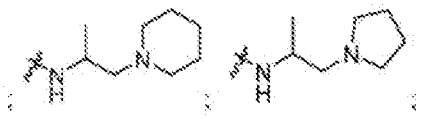
alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$, -$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

R^{25} se selecciona del grupo que consiste en H; CN; halo; $C(O)NH_2$;

$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6; alquilo C_1-C_4; perhaloalquilo C_1-C_4;



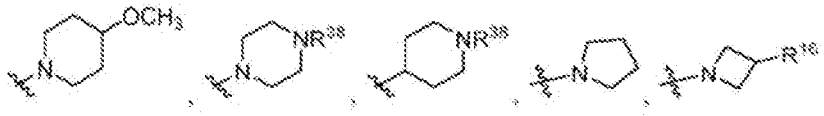




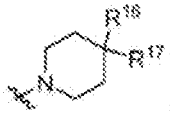
O-alquilo C_1-C_6;

OC alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OCH_3, -$O(CH_2)_3OH$, -$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4

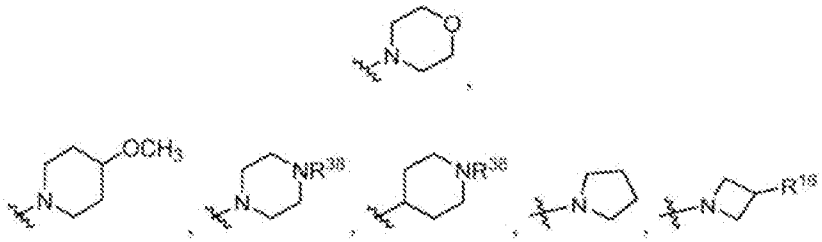




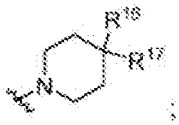
y



-$N(R^{38})$alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, -OCH_3, -$N(R^{36})R^{37}$, alquilo C_1-C_4



y



y

alquilo C_1-C_4 monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -$C(O)NHCH_2CH_2OH$, -$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH_2$ y OH;

R^{26} se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, halo, alquilo C_1-C_4 y perhaloalquilo C_1-C_4;
R^{27} es H o alquilo C_1-C_4;
R^{36} y R^{37} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4;
R^{38} es H o alquilo C_1-C_4.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

a) R^4 es alquilo C_1-C_4 o perhaloalquilo C_1-C_4; o
b) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_4; o
c) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2; o
d) R^4 es CF_3; o
e) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_4, R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^7 es H; o
f) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^7 es H; o
g) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es alquilo C_1-C_2 y R^7 es H; o
h) R^4 es perhaloalquilo C_1-C_2, R^3 es CH_3 y R^7 es H; o
i) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3 y R^7 es H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

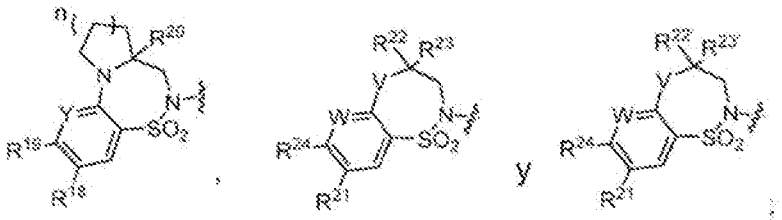
a) X es N; o
b) X es CH; o
c) R^{15} es CH_3; o
d) R^{15} es Cl; o
e) R^{13} es CH_3; o
f) R^{13} es CH_3 y R^{14} es H; o
g) R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3; o
h) R^{13} es H y R^{14} es H.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

a) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H y X es N; o
b) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N y R^{15} es CH_3; o
c) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N, R^{15} es CH_3, R^{13} es H y R^{14} es H; o
d) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es N, R^{15} es CH_3, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3; o
e) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H y X es CH; o
f) R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH y R^{15} es Cl.

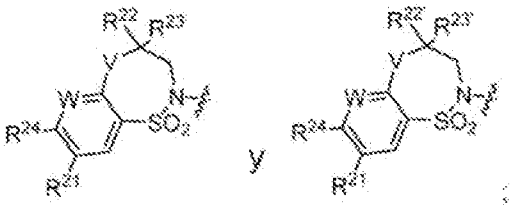
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que HetB es:

a) seleccionado del grupo que consiste en



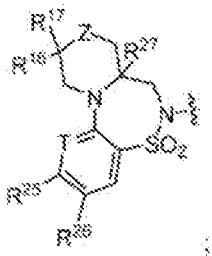
o

b) seleccionado del grupo que consiste en



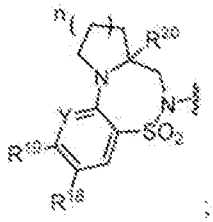
o

c)



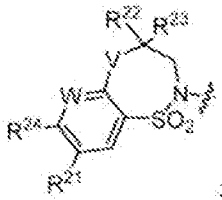
o

d)



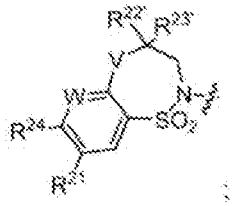
o

e)

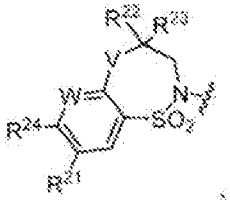


o

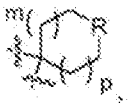
f)



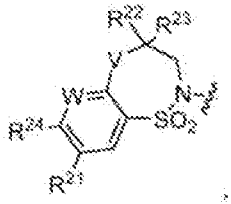
o
g)



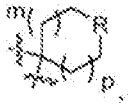
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



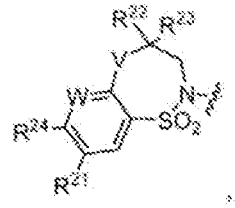
en el que R es CH_2 u O, m es 0 o 1 y p es 0 o 1; o
h)



R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



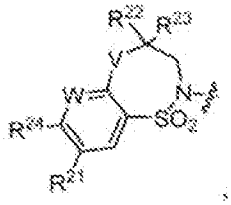
en el que R es O, m es 0 o 1 y p es 0 o 1; o
i)



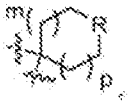
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



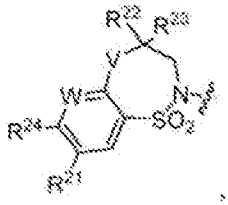
en el que R es O, m es 1 y p es 1; o
j)



R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es alquilo C_1-C_4 y R^{14} es alquilo C_1-C_4; o
k)



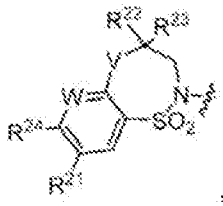
R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



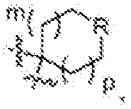
en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

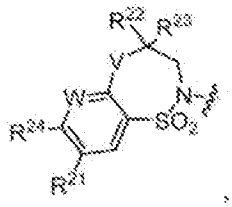
a) HetB es



R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos formar el resto



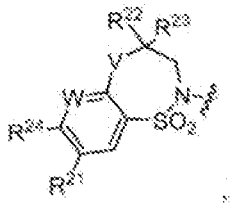
en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3; o
b) HetB es



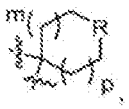
R^4 es CHF_2, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, Q es CH, M es CH, W es N, R^{24} es H, R^{21} es CH_3, R^{15} es CH_3, R^{13} es CH_3, R^{14} es CH_3, y R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



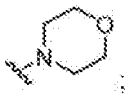
o
c) HetB es



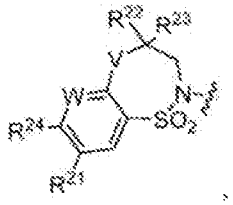
R^4 es CF_3, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3, R^{14} es CH_3 y R^{24} es Oalquilo C_2-C_4 o Oalquilo C_2-C_4 está sustituido con



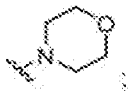
o
d) HetB es



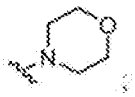
R^4 es ciclopropilo, R^3 es CH_3, R^7 es H, X es CH, Q es CH, M es CH, R^{15} es CH_3, R^{22} y R^{23} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar el resto



en el que R es O, m es 1, p es 1, R^{13} es CH_3 y R^{14} es CH_3; o
e) R^{24} es Oalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de -OH, -N(R^{36})R^{37} y



o
f) R^{24} es NHC_1-alquilo C_4 sustituido con uno de OH y CH_3; o
g) R^{24} es alquilo C_1-C_4 sustituido con uno de $C(O)NHCH_2CH_2OH$ y OH; o
h) R^{25} es Oalquilo C_1-C_4 sustituido con uno de -OH, -N(R^{36})R^{37} y



o
i) R^{25} es NHC_1-alquilo C_4 sustituido con uno de OH y CH_3; o
j) R^{25} es alquilo C_1-C_4 sustituido con uno de $C(O)NHCH_2CH_2OH$ y OH.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*,S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirida[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[b]]oxetazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H-il)metilo]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dioxidespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1.4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-)(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1'-hidroxi-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(4-Ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(-3-((1'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-Metil1-((1'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-1'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(Butilamino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1'-(((R)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((1'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(((S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((*S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-3-(3-((1'-(((*S)-4-hidroxibutano-2-il)amino)-8'-metil-Γ,1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3*R)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3*S)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-(((*S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-(((S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-Metil-3-(((*S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-Metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-Metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-Metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-

6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(4-Metil-3-(((**S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dlhidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3**S*)-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-4-etil-8-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-Ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-2-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-

il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((S)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6H-azeto[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-

metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[f]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[f]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-(((**R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-18 2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-

2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((R-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((S-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((S)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-7'-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-

il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H')-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((S)-1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-1,1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R*)-8'-metil-1,1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3:f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((S′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-

il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-difluoro-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4],5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-flpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**R*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((**S*)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-

pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S*)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-(((*S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(6-(((*S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-(((*S*)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-

7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R*)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(6-(((S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*R)-3-(6-(((*,S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (3*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (3*S)-2-Metil-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*,S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-

dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-Metil-3-((7'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**R*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((S)-3-Ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2**S*,3**R*)-2-Metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2**R*,3**R*)-2-Metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanamida;
(**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4, 3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
(**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4, 3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2S,3**R*)-3-(3-(Trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(8-Metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-

dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepln]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**S*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((**R*)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(3-Ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico
(*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;
(*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanol;

ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4 ácido,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(5-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(5-(((*S*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(5-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(5-(((*S*)-3-Ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperldin)-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto es:

a) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (*S)*-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(3-(((*R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)*-3-(6-(((*R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos; o

b) seleccionados del grupo que consiste en

ácido (*S*)-3-(3-(((*R)*-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos; o

c) seleccionados del grupo que consiste en

ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(6-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

d) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

e) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

f) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto es:

a) ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables; o
b) ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables; o
c) ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables; o
d) ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto es;

a) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (**S*)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*)-3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(3-((1'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

b) seleccionado del grupo que consiste en

ácido (*S*)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R*)-3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

c) seleccionado del grupo que consiste en

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((1'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3]-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas; o

d) seleccionado del grupo que consiste en

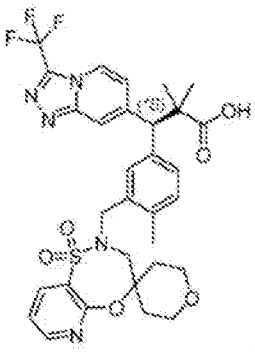
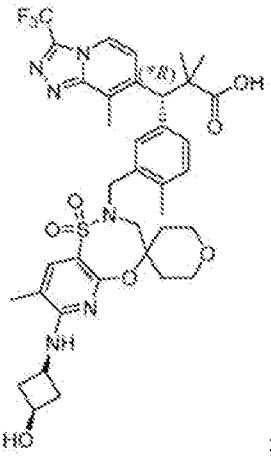
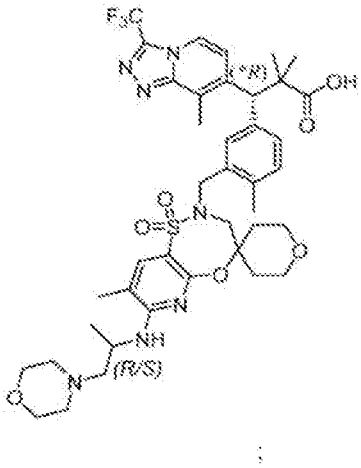
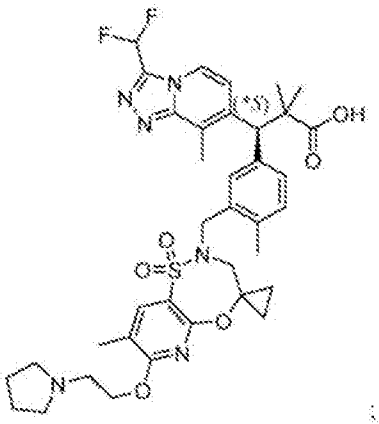
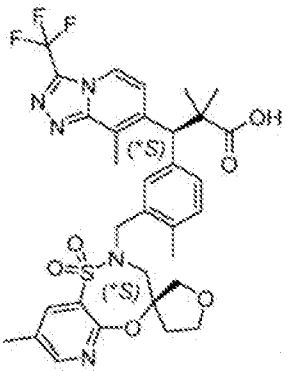
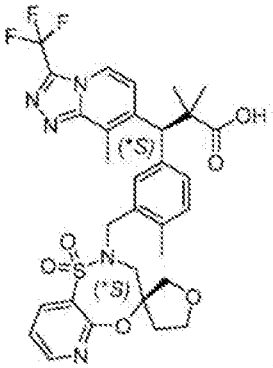
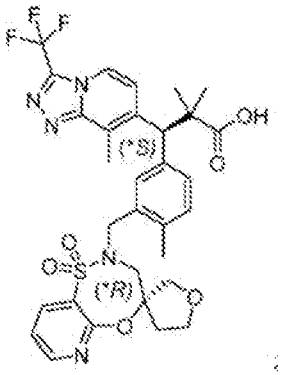
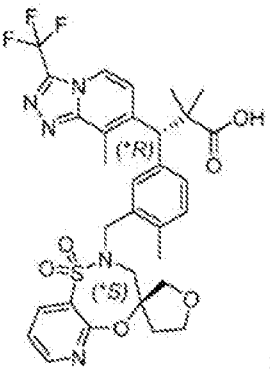
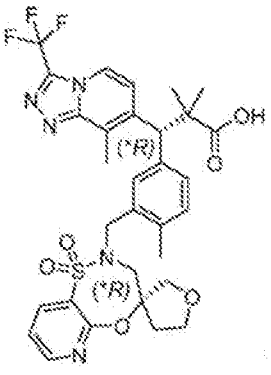
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico; y
sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de las mismas.

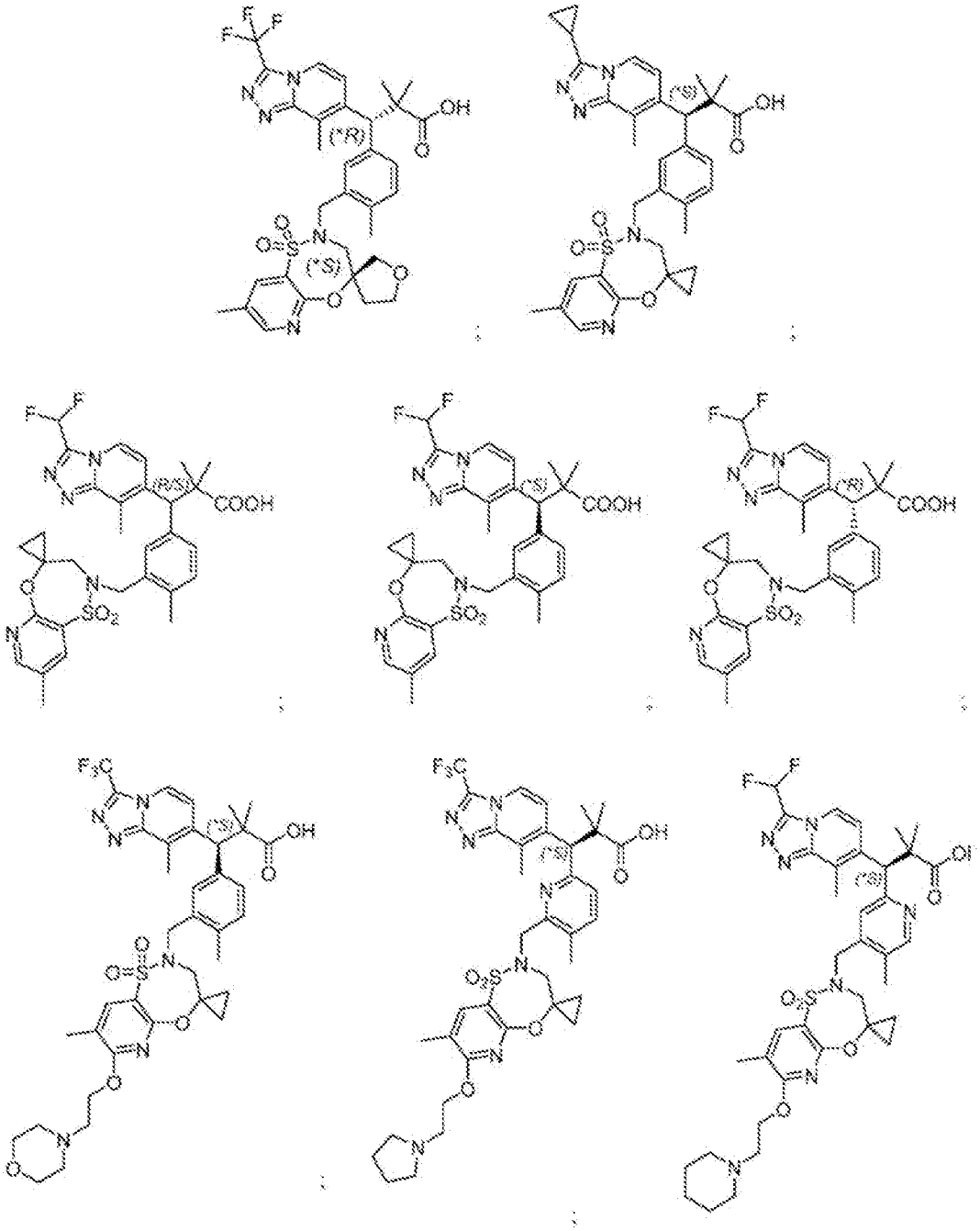
11. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:


;

;

;

;

;

;

;

;

;



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en la que la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por el humo del cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas, como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

14. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste de

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,dipirido[2,1-*d*:2',3'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1,1-dioxidospiro [benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatlazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[pirano-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R*) 3-(3-((7'-(3-hidroxipropoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil-2,2'-dimetil-3-(8-metil-3-trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1'1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (**R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-(((**S)*-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-cloro-3-((1',1'-dioxoidospiro[benzo[*b*]]oxetiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin]-4,1'-ciclopropan]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxidoespiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil]-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((7'-cloro-1',1'-dióxidoespiro(ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((1'-((2-hidroxietil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((7'-((2-hidroxipropil)amino-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(3-((7'-hidroxi-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3,-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S)*-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (**R)*-3-(4-ciano-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]trizolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((7'-((3-metoxipropil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((1'-((3-metoxipropoxi)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(-3-((7'-((3-hidroxietil)(metil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-((7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxido-1'-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*5)-3-(3-((7'-(Butilamino)-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-((3-hidroxipropil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(((*R*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((7'-(((*S*)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(((R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(((1s,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido3-(3-((7'-(((*S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxido-3-(3-((1'-(((*S)-4-hidroxibutan-2-il)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (3*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3*R)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (3*S)-3-(5,8-dimetil-3)-(trifluorometil)-[1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepina-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dlhidro-2*H*-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dlhidro-2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((R)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[fJpirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-(((*S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*S*)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-(((*S)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-(((*R)-9-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-pirazino[2,1-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-((5'-metil-1',1'-dióxido-5'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(3-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-4-etil-8-metil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (**S*)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-3-cloro-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-ciano-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**R*)-2-carbamoil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*S*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1'1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((**S*)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b]*[1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*d*]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidrobenzo[*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepina-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-etil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiacepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1,1-dioxidospiro[benzo[*b*][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9-tetrahidro-6*H*-azeto[2,1-d]pirido[2,3-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-benzo[*f*]pirido[2,1-*d*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-benzo[*f*]pirido[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[piperidina-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-((7'-(3-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metilo-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (**S*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (**R*)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*R*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((*S*-1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(((1-morfolinopropan-2-il)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7')-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatizepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-((2-morfolinoetil)amino)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S*)-1-(pirrolidina-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dioxido-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-1',1'-dioxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-1'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S*)-1-piperidin-1-il)propan-2-il)amino)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((*S)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((*R)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*S)-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*R)-1',1'-dioxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*S)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido *R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-(((*R)-8'-metil-1',1'-dióxido-4,5-dihidro-2H-espiro[furan-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-5,5-dioxido-7*a*,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-*f*]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R/S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4)'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (3S*)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*R*)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)-3-(3-((4,4-dimetil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-2,2-difluoro-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepina-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-10,10-difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
(*R)-3-(3-(((*S)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-10,10-Difluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-5,5-dióxido-7a,8,10,11-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-d]pirido[2,3-f][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((((*R)-4-etil-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-4-etil-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-pirido[*2,3-b*][1,4,5]oxatiazepin-2-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1-dióxidoespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1,1'-dióxidoespiro[oxetano)-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-7a-metil-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)fenil)propanoico;

ácido 3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1,1-dióxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1,1-dioxidospiro[benzo[b][1,4,5]oxatiazepina-4,3'-oxetan]-2(3H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido 3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3**S)*-3-(6-(((S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo))-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3**R)*-3-(6-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-((8′-fluoro-1',1'-dioxidespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*S)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-(((*R)-3-fluoro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (3*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3 ácido'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (3*S)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6*H*-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (3*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2-metil-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-*d*:2',3 ácido'-*f*][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*R)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(8-etil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-(((*S)-3-metil-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(6-((3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*S)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(6-(((*R)-3-cloro-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8-fluoro-1,1-dióxido-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[benzo[b][1,4,5]oxatiacepina-4,4'-piran]-2(3H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((8'-cloro-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8′-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((8'-fluoro-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)-3-(4-metil-3-((7'-metil-1',1'-dioxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido 3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*R)*-3-(3-(((*S)*-3-ciano-5,5-dióxido-7a,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-f]pirrolo[2,1-d][1,2,5]tiadiazepin-6(7*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2*S,3**R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2*R,3**R)*-2-metil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
(*S)*-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
(*R)*-3-(3-(((*S)*-5,5-dioxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-4-metilfenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanamida;
Ácido 3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)*-3-(3-((8'-carbamoil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H-il)metil)-4-metilfenil)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (2*S,3**R)*-3-(3-(Trifluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2-metilpropanoico;
ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)*-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)*-3-(5-((1',1'-dioxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R/S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*S)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazpina)]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R)*-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-ácido pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*S)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)*-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido 3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((7'-metoxi-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-metil-5-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-3-il)propanoico;
ácido (*R/S*)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-7'-(2-morfolinoetoxi)-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4')-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidina-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-amino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-((1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S) 2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*R)-1-(piperidin-1-il)propano-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*S)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2',(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(((*R)-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-(Azetidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-Ciclobutilamino-3-oxopropil)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-hidroxietoxi)-1',l'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-((7'-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)-1',1'-dióxido-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(6-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-5-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((1',1'-dioxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepina]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(3-((1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpropanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'*H*)-il)metil)fenil)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidospiro[oxetano-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepín]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[azetidina-3,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dioxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiacepin]-2'(3'*H*)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dioxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-4-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;

ácido (*S)-3-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(5-metil-6-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)piridin-2-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(5-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-3-(5-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(5-(((*R)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(5-(((*S)-3-ciano-5,5-dióxido-7,7a,8,9,10,11-hexahidro-6H-dipirido[2,1-d:2',3'-f][1,2,5]tiadiazepin-6-il)metil)-6-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*R)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidina)-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'*H*)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-((7'-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-8'-metil-1',1'-dióxidoespiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-(8-metil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)propanoico;
ácido (*S)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metilo-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico; y
ácido (*R)-3-(3-ciclopropil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-2,2-dimetil-3-(4-metil-3-((8'-metil-1',1'-dióxido-7'-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[ciclopropano-1,4'-pirido[2,3-*b*][1,4,5]oxatiazepin]-2'(3'H)-il)metil)fenil)propanoico;
en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EM, PD, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

16. Un compuesto de la reivindicación 7 para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica asociada con la interacción KEAP1-Nrf2, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste de EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por humo de cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol.

17. Un compuesto para uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en EII, EC y CU.

18. Un compuesto para uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es EC.

19. Un compuesto para uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es CU.

20. Un compuesto para uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica

a) se selecciona del grupo que consiste en EM, EP, EA, ELA, ERC, hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, enfisema inducido por el humo del cigarrillo, EII, EC, CU, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad, distrofia corneal endotelial de Fuchs, uveítis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, lesión renal aguda inducida por sepsis, lesión renal aguda, preeclampsia, mal de montaña agudo, dermatitis y efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis y una enfermedad hepática inducida por toxinas como la enfermedad hepática inducida por paracetamol; o
b) se selecciona del grupo que consiste en EII, CD y UC; o
c) CD; o
d) CU.