

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044307

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.15

(21) Номер заявки
202190766

(22) Дата подачи заявки
2019.09.12

(51) Int. Cl. C07D 413/02 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2018/105582

(32) 2018.09.13

(33) CN

(43) 2021.06.17

(86) PCT/CN2019/105685

(87) WO 2020/052650 2020.03.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:

Ван Ицянь, Чжан Яо, Фу Бань, Ван
Цзябин (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

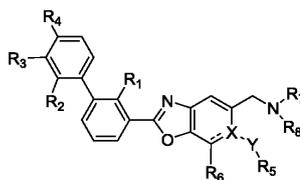
(56) WO-A1-2017087777

WO-A1-2018119266

WO-A1-2018026971

WO-A1-2018119221

(57) В данном документе предложены химические соединения формулы I



Кроме того, предложена содержащая их фармацевтическая композиция, а также способ лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту соединений по изобретению.

B1

044307

044307

B1

Область изобретения

Заявка на данное изобретение касается фармацевтически активных соединений. Согласно данному раскрытию предложены соединения, а также их композиции и способы применения. Данные соединения модулируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1 и являются полезными в лечении разных заболеваний, включающих инфекционные заболевания и рак.

Предшествующий уровень техники

Иммунная система играет важную роль в осуществлении контроля и устранении заболеваний, таких как рак. Однако раковые клетки часто развивают стратегии ускользания от или подавления иммунной системы для благоприятствования их росту. Одним таким механизмом является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых на иммунных клетках (Postow et al., *J. Clinical. Oncology*, 2015, 1-9). Блокирование сигнализации ингибирующей иммунологической контрольной точки, такой как PD-1, оказалось многообещающим и эффективным способом лечения.

Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к снижению уровня инфильтрующих опухоль лимфоцитов, уменьшению пролиферации, опосредованной рецепторами Т-клеток и уклонению раковых клеток от распознавания иммунной системой (Dong et al., *J. Mol. Med.*, 81:281-287 (2003); Blank et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 54:307-314 (2005); Konishi et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5094-5100 (2004)). Иммуносупрессия может обращаться ингибированием местного взаимодействия PD-1 с PD-L1, и данный эффект является аддитивным, когда также блокируется взаимодействие PD-1 с PD-L1 (Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003)).

Белок программируемой гибели клеток-1 (PD-1), также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на активированных Т-клетках, Т-клетках - природных киллерах, В-клетках и макрофагах (Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, *Trends Immunol.*, 2006, 4:195-201). Он функционирует как врожденная система обратной связи для предотвращения активации Т-клеток, что, в свою очередь, уменьшает аутоиммунитет и стимулирует аутоотолерантность. Кроме того, также известно, что PD-1 играет критически важную роль в подавлении антигенспецифичного ответа Т-клеток при заболеваниях, подобных раку и вирусной инфекции (Sharpe et al., *Nat. Immunol.*, 2007, 8, 239-245; Postow et al., *J. Clinical. Oncol.*, 2015, 1-9).

Структура PD-1 состоит из внеклеточного домена, подобного вариабельной области иммуноглобулина, с последующей трансмембранной областью и внутриклеточным доменом (Parry et al., *Mol. Cell Biol.*, 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенных в ингибирующем мотиве иммунорецептора на основе тирозина и в переключающем мотиве иммунорецептора на основе тирозина, что свидетельствует о том, что PD-1 негативно регулирует сигналы, опосредованные рецепторами Т-клеток. PD-1 имеет два лиганда: PD-L1 и PD-L2 (Parry et al., *Mol. Cell Biol.*, 2005, 9543-9553; Latchman et al., *Nat. Immunol.* 2001, 2, 261-268), и они отличаются по их картинам экспрессии. Белок PD-L1 подвергается повышающей регуляции на макрофагах и дендритных клетках в ответ на обработку липополисахаридом и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), и на Т-клетках, и В-клетках при сигнализации от рецептора Т-клеток и рецептора В-клеток. PD-L1 также сильно экспрессируется почти на всех раковых клетках, и данная экспрессия дополнительно усиливается после обработки IFN- γ (интерферон-гамма) (Iwai et al., *PNAS* 2002, 99(19):12293-7; Blank et al., *Cancer Res.*, 2004, 64(3):1140-5). На самом деле, было показано, что статус экспрессии PD-L1 является прогностическим при многих типах опухолей (Wang et al., *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2015; Huang et al., *Oncol. Rep.* 2015; Sabatier et al., *Oncotarget.*, 2015, 6(7):5449-5464). Экспрессия PD-L2, в отличие от этого, является более ограниченной, и он экспрессируется, главным образом, дендритными клетками (Nakae et al., *J. Immunol.* 2006, 177:566-73). Лигирование PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 на Т-клетках доставляет сигнал, который ингибирует продукцию IL-2 (интерлейкин-2) и IFN- γ (интерферон-гамма), а также пролиферацию клеток, индуцированную при активации рецептора Т-клетки (Carter et al., *Eur. J. Immunol.* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al., *J. Exp. Med.* 2000, 192(7):1027-34). Данный механизм включает рекрутинг фосфатаз SHP-2 или SHP-1 с ингибированием сигнализации рецептора Т-клетки, как, например, фосфорилирования Syk и Lck (Sharpe et al., *Nat. Immunol.* 2007, 8, 239-245). Активация оси сигнализации PD-1 также ослабляет фосфорилирование активирующей петли PKC- ζ , что является необходимым для активации путей NF- κ B и API и для продукции цитокинов, таких как IL-2, IFN- γ и TNF (фактор некроза опухолей) (Sharpe et al., *Nat. Immunol.* 2007, 8, 239-245; Carter et al., *Eur. J. Immunol.*, 2002, 32(3):634-43; Freeman et al., *J. Exp. Med.* 2000, 192(7):1027-34).

Несколько доказательств из доклинических исследований на животных указывают, что PD-1 и его лиганды отрицательно регулируют иммунные ответы. Было показано, что у дефицитных по PD-1 мышей развивается волчанкоподобный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura et al., *Immunity*, 1999, 11:41-151; Nishimura et al., *Science*, 2001, 291:319-322). С использованием модели LCMV хронической инфекции показали, что взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует активацию, распространение и приобретение эффекторных функций вирусспецифичных Т-клеток CD8 (Barber et al., *Nature*, 2006, 439, 682-7).

Вместе эти данные поддерживают развитие терапевтического подхода для блокирования

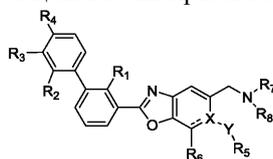
PD-1-опосредованного ингибиторного каскада сигнализации для того, чтобы усилить или "спасти" ответ Т-клеток. Большинство из одобренных в настоящее время лекарственных средств в иммунотерапии представляют собой моноклональные антитела. Однако низкомолекулярные ингибиторы, которые непосредственно нацелены на PD-1 или PD-L1, все еще не одобрены, имеется только CA170, который оценивали клинически.

Соответственно, до сих пор существует огромная потребность в более мощных и легче вводимых терапевтических средствах против взаимодействий белок/белок PD-1/PD-L1. В данном изобретении заявитель открыл эффективные малые молекулы, которые могут обладать активностью ингибиторов взаимодействия PD-L1 с PD-1 и, таким образом, могут быть пригодными для терапевтического введения для усиления иммунитета против рака и/или инфекционных заболеваний. Ожидается, что данные малые молекулы являются полезными в качестве фармацевтических средств с желательной стабильностью, растворимостью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые являются решающими для того, чтобы они стали эффективными лекарственными средствами для поддержки здоровья человека.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые используются в качестве ингибиторов функционального взаимодействия между PD-L1 и PD-1. Ингибиторы взаимодействия между PD-L1 и PD-1 являются полезными в лечении раковых заболеваний и инфекционных заболеваний.

Соединения по изобретению имеют такие общие структуры, как в формуле I. Соединение формулы I или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



Формула I

в которой X выбран из C;

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R₁ выбран из H, галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила или -O-C₁₋₈алкила;

каждый из R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из H, галогена, -CN или

R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 2,3-дигидро-1,4-диоксиновое кольцо;

Y выбран из отсутствующей группы, O, S, -NR₉-;

R₉ выбран из H, -C₁₋₈алкила или -C₁₋₈галогеналкила;

R₅ выбран из галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила, -C₂₋₈алкенила, SO₂-C₁₋₄алкила, метилсульфинила при условии, что если Y представляет собой O, тогда R₅ не является -C₁₋₈алкилом;

R₆ представляет собой H;

R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₆алкил-СООН, фенила, где -C₁₋₆алкил-СООН и фенил возможно замещены -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН; или

R₇ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; причем данное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₈алкила, -C₀₋₄алкил-СООН или -C₀₋₄алкил-ОН;

R₅ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-10-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; причем данное гетероциклическое кольцо возможно замещено оксо, -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН.

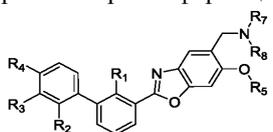
В некоторых воплощениях формулы I Y выбран из отсутствующей группы, -O-, -S-, -NH-.

В некоторых воплощениях формулы I R₁ выбран из CH₃ и CN.

В некоторых воплощениях формулы I R₅ выбран из H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃,

-CH₂CF₃, F, Cl, CN,  и при условии, что если Y представляет собой O, тогда R₅ не является -CH₃.

Соединение формулы II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



Формула II

в которой R₁ выбран из H, галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила или -O-C₁₋₈алкила;

R₂, R₃ и R₄, каждый независимо, выбраны из H, галогена, -CN;

R_5 выбран из $-C_{1-4}$ галогеналкила, $-SO_2-C_{1-4}$ алкила;

R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$, фенила, где $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$ и фенил возможно замещены $-C_{1-8}$ алкилом, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$, $-C_{0-4}$ алкил- OH ; или

R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; причем данное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

В некоторых воплощениях формулы II R_1 выбран из CH_3 и CN.

В некоторых воплощениях формулы II R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, выбраны из H, CN и F.

В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой $-C_{1-4}$ галогеналкил.

В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, замещенный 1-3 атомами фтора.

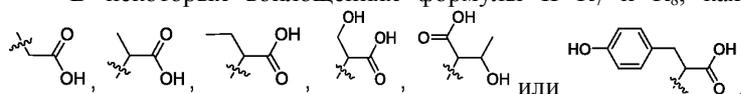
В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой метил или этил, замещенный 2-3 атомами фтора.

В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$.

В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой $-SO_2-C_{1-4}$ алкил.

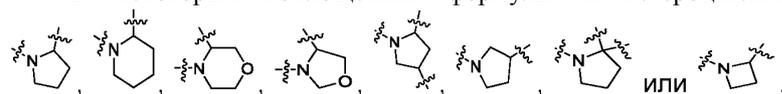
В некоторых воплощениях формулы II R_5 представляет собой $-SO_2-CH_3$.

В некоторых воплощениях формулы II R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, CH_3 ,

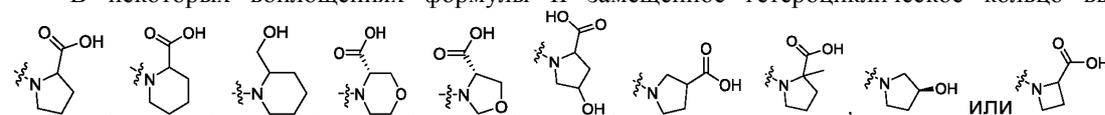


В некоторых воплощениях формулы II R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

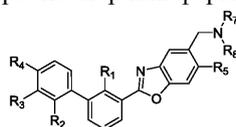
В некоторых воплощениях формулы II гетероциклическое кольцо представляет собой



В некоторых воплощениях формулы II замещенное гетероциклическое кольцо выбрано из



Соединение формулы III или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



Формула III

в котором R_1 выбран из H, галогена, CN, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила или $-O-C_{1-8}$ алкила;

R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, выбраны из H, галогена, $-CN$;

R_5 выбран из галогена, CN, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила, $-NH-C_{1-4}$ алкила или $-S-C_{1-4}$ алкила, SO_2-C_{1-4} алкила или метилсульфинила;

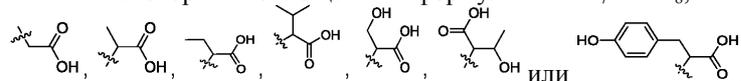
R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$, фенила, где $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$ и фенил возможно замещены $-C_{1-8}$ алкилом, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$, $-C_{0-4}$ алкил- OH ; или

R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; причем данное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

В некоторых воплощениях формулы III, где R_1 выбран из CH_3 или CN.

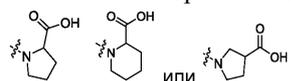
В некоторых воплощениях формулы III R_5 выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ или $-CN$.

В некоторых воплощениях формулы III R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, CH_3 ,



В некоторых воплощениях формулы III R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо; где данное гетероциклическое кольцо замещено $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$.

В некоторых воплощениях формулы III замещенное гетероциклическое кольцо выбрано из



В некоторых воплощениях формулы III, где:

== представляет собой двойную связь;

R₁ выбран из H, галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила или -O-₁₋₈алкила;

каждый из R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из H, галогена, -CN;

Y выбран из S или -NR₉;

R₉ представляет собой H;

R₅ представляет собой -C₁₋₄алкил;

R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₆алкил-СООН, фенила, где -C₁₋₆алкил-СООН и фенил возможно замещены -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН; или

R₇ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо; причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₈алкила, -C₀₋₄алкил-СООН или -C₀₋₄алкил-ОН.

Соединение формулы I, где данное соединение представляет собой следующие соединения:

- 1) (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 2) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 3) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин;
- 4) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин;
- 5) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 6) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 7) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 8) (1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол;
- 9) (S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 10) (S)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота;
- 11) (R)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота;
- 12) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин;
- 13) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин;
- 14) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 15) ((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 16) 2-метил-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота;

- 17) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 18) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 19) (S)-4-((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 20) ((6-хлор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 21) (S)-1-((6-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 22) (S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол;
- 23) ((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 24) (S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 25) 1-((6-циано-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 26) 1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 27) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 28) (S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 29) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин;
- 30) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин;
- 31) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-тирозина гидрохлорид;
- 32) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 33) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 34) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)глицин;

- 35) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 36) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 37) 1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол;
- 38) (S)-4-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 39) (S)-2-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота;
- 40) (R)-2-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота;
- 41) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин;
- 42) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин;
- 43) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 44) ((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 45) 1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота;
- 46) ((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 47) 1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота;
- 48) ((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 49) 1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота;
- 50) ((2-(2'-циано-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин;
- 51) ((6-(дифторметокси)-2-(2'-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 52) (S)-3-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)оксазолидин-4-карбоновая кислота;

- 53) (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 54) 1-((6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 55) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 56) (S)-4-((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 57) (S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 58) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 59) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 60) 2-метил-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота;
- 61) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 62) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 63) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-((метилсульфонил)окси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 64) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 65) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 66) 8-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин;
- 67) (S)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота;
- 68) 2-(2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-8(9H)-ил)уксусная кислота;
- 69) (R)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из воплощений настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза. В данной композиции указанное соединение находится в массовом соотношении с указанным эксципиентом в пределах интервала от примерно 0,0001 до примерно 10.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической композиции формулы I для получения лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложены некоторые предпочтительные технические решения в отношении вышеупомянутых применений.

В некоторых воплощениях полученное таким образом лекарственное средство можно использовать для лечения или предупреждения или для задержки или предупреждения начала или прогрессирования при раковом заболевании, метастазах рака, иммунологическом расстройстве. Данное раковое заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак мозга, рак почки, рак простаты, рак яичника или рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевти-

чески приемлемой соли или стереоизомера, когда заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак мозга, рак почки, рак простаты, рак яичника или рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению предложен способ усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение настоящего соединения или его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства.

В некоторых воплощениях данное лекарственное средство применяют для лечения или предупреждения рака.

В некоторых воплощениях данное раковое заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак мозга, рак почки, рак простаты, рак яичника или рак молочной железы.

В некоторых воплощениях данное лекарственное средство используется как ингибитор взаимодействия PD-1/PD-L1.

Общие химические термины, используемые в приведенной выше формуле, имеют их обычные значения. Например, термин "галоген" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, означает фтор-, хлор-, бром- или йод-. Предпочтительные галогеновые группы включают F, Cl и Br.

Термин "алкил" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямые, разветвленные или циклические группировки. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Аналогичным образом, C₁₋₈, как в C₁₋₈алкиле определяется для идентификации группы, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Алкенильные и алкинильные группы включают алкены и алкины с прямой, разветвленной цепью или циклические. Подобным образом, "C₂₋₈алкенил" и "C₂₋₈алкинил" означает алкенильные или алкинильные радикалы, имеющие 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Алкокси радикалы представляют собой простые кислородные эфиры, образованные с описанными ранее алкильными группами с прямой, разветвленной цепью или с циклическими.

Термин "арил" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей углеродные атомы кольца. Предпочтительные арилы представляют собой моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы. Фенил и нафтил представляют собой предпочтительные арилы. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Термин "гетероцикл" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, представляет собой незамещенную или замещенную стабильную трех-восьмичленную моноциклическую насыщенную кольцевую систему, которая состоит из углеродных атомов и из одного-трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероатомы азота или серы возможно могут быть окислены и гетероатом азота возможно может быть кватернизирован. Гетероциклическая группа может присоединяться на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазол, тетрагидротиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинила сульфоксид, тиоморфолинила сульфон и оксадиазол.

Термин "гетероарил" в том виде, в котором он используется в данном документе, если не указано иное, представляет собой незамещенную или замещенную стабильную пяти или шестичленную моноциклическую ароматическую кольцевую систему, или незамещенную или замещенную девяти- или десятичленную бензоконденсированную гетероароматическую кольцевую систему, или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему, которая состоит из атомов углерода и из одного-четырех гетероатомов, выбранных из N, O или S, где гетероатомы азота и серы возможно могут быть окислены и гетероатом азота возможно может быть кватернизирован. Данная гетероарильная группа может присоединяться на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры гетероарильных групп включают тиенил, фуранил, имидазол, изоксазол, оксазол, пирозол, пирролил, тиазол, тиадиазол, триазол, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазол, бензимидазол, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазол, бензоксазол, бензопиразол, бензотиазол, бензотиадиазол, бензотриазол, аденинил, хинолинил или изохинолинил.

Термин "алкенилокси" относится к группе -O-алкенил, где алкенил определяется так же, как указано выше.

Термин "алкинилокси" относится к группе -О-алкинил, где алкинил определяется так же, как указано выше.

Термин "циклоалкил" относится к циклической насыщенной алкильной цепи, имеющей от 3 до 12 атомов углерода, например к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу.

Термин "замещенный" относится к группе, в которой один или более чем один атом водорода, каждый независимо, замещен одинаковым или отличным заместителем(ями). Типичные заместители включают галоген (F, Cl, Br или I), C₁₋₈алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, -OR¹, SR¹, =O, =S, -C(O)R¹, -C(S)R¹, =NR¹, -C(O)OR¹, -C(S)OR¹, -NR¹R², -C(O)NR¹R², циано, нитро, -S(O)₂R¹, -OS(O)₂OR¹, -OS(O)₂R¹, -OP(O)(OR¹)(OR²), где R¹ и R² независимо выбраны из -H, низшего алкила, низшего галогеналкила, но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях заместитель(ли) независимо выбраны из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, трифторметокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, -SCH₃, -SC₂H₅, формальдегидной группы, -C(OCH₃), циано, нитро, CF₃, -OCF₃, amino, диметиламино, метилтио, сульфонила и ацетила.

Подразумевается, что термин "композиция" в том виде, в котором он используется в данном документе, охватывает продукт, содержащий точно определенные ингредиенты в точно определенных количествах, а также любой продукт, который прямо или опосредованно получается из комбинаций точно определенных ингредиентов в точно определенных количествах. Соответственно, частью настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения настоящих соединений. Кроме того, некоторые из кристаллических форм данных соединений могут существовать в виде полиморфов и, как таковые, предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из данных соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и также подразумевается, что такие сольваты охвачены в пределах объема данного изобретения.

Примеры замещенной алкильной группы включают 2-аминоэтил, 2-гидроксиэтил, пентахлорэтил, трифторметил, метоксиметил, пентафторэтил и пиперазинилметил, но не ограничиваются ими.

Примеры замещенных алкоксигрупп включают аминотоксид, трифторметилокси, 2-диэтиламиноэтокси, 2-этоксикарбонилэтокси, 3-гидроксипропокси.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединений по данному изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Формы фармацевтически приемлемой соли включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно принимает форму, в которой основной азот протонируется неорганической или органической кислотой. Показательные органические или неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, перхлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксизтансульфоновую, бензолсульфоновую, шавелевую, памоевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфоаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную кислоты. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка, но не ограничиваются ими.

Настоящее изобретение включает в пределах его объема пролекарства соединений по данному изобретению. В общем, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требующееся соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" должен охватывать лечение разных описанных расстройств с использованием конкретно раскрытого соединения или с использованием соединения, которое может не быть конкретно раскрыто, но которое превращается в конкретное соединение *in vivo* после введения субъекту. Традиционные методики выбора и получения подходящих производных пролекарств описываются, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подразумевается, что определение любого заместителя или переменной в конкретном положении в молекуле является независимым от его определений где-нибудь еще в данной молекуле. Понятно то, что заместители и картины замещения на соединениях по данному изобретению могут быть выбраны обычным специалистом в данной области для предложения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы посредством методик, известных в данной области, а также способами, изложенными в данном документе.

Настоящее изобретение включает соединения, описанные в данном документе, которые могут содержать один или более чем один асимметрический центр и могут, таким образом, приводить к диастереомерам и оптическим изомерам. Настоящее изобретение включает все такие возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Приведенная выше формула I показана без исчерпывающей стереохимии в определенных положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры формулы I и их фармацевтически приемлемые

мые соли. Кроме того, также включаются смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. По ходу методик синтеза, используемых для получения таких соединений, или с использованием методик рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области, продуктами таких методик может быть смесь стереоизомеров.

Когда существует таутомер соединения формулы I, настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, за исключением случаев, где конкретно утверждается иное.

При существовании соединения формулы I и его фармацевтически приемлемых солей в виде сольватов или полиморфных форм настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, не является конкретно ограниченным при условии, что данный растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или т.п.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению является кислотным, соответствующая ему соль может быть с удобством получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди(II) и (I), железа(III), железа(II), лития, магния, марганца (IV) и (II), калия, натрия, цинка и подобные соли. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, марганца, калия и натрия. Соли, происходящие из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклических аминов и замещенных аминов, таких как встречающиеся в природе и синтезированные замещенные амины. Другие фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут быть образованы соли, включают ионообменные соли, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N',N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабаин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Когда соединение по настоящему изобретению является основным, соответствующая ему соль может быть с удобством получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, p-толуолсульфоновую кислоты и т.п. Предпочтительными являются лимонная кислота, бромистоводородная, муравьиная, соляная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты, особенно предпочтительными являются муравьиная и соляная кислоты. Поскольку соединения формулы I предназначены для фармацевтического применения, они предпочтительно представляются по существу в чистой форме, например по меньшей мере на 60% чистыми, более подходящим образом, по меньшей мере на 75% чистыми, в особенности по меньшей мере на 98% чистыми (% выражаются на основе мас./мас.).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и возможно другие терапевтические ингредиенты или адьюванты. Данные композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включающего подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя самый подходящий путь в любом данном случае будет зависеть от конкретного хозяина, природы и тяжести состояний, против которых вводится данный активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть с удобством представлены в стандартной лекарственной форме и получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

На практике соединения, представленные формулой I, или пролекарство, или метаболит, или его фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть объединены в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем согласно традиционным методикам приготовления фармацевтических композиций. Данный носитель может принимать широкий спектр форм, в зависимости от желательной формы препарата для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, причем каждая содержит заданное количество активного ингредиента. Кроме того, данные композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора или в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии типа "масло в воде" или в виде жидкой эмульсии типа "вода в масле". Помимо обычных лекарственных форм, изложенных выше, соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически

приемлемая соль также могут вводиться средствами и/или устройствами доставки с контролируемым высвобождением. Данные композиции могут быть получены любыми способами фармацевтики. В общем, такие способы включают стадию приведения активного ингредиента в ассоциацию с носителем, который содержит один или более чем один необходимый ингредиент. В общем, данные композиции получают однородным и тщательным смешиванием активного ингредиента с жидкими носителями или мелко разделенными твердыми носителями или и теми, и другими. Данный продукт затем можно с удобством формовать в желательную форму представления.

Таким образом, фармацевтические композиции по данному изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы I. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтически активным соединением.

Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердое вещество, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают такие, как лактоза, каолин, сахара, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, стеарат магния и стеариновая кислота. Примеры жидких носителей включают такие, как сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Примеры газообразных носителей включают, такие как диоксид углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые удобные фармацевтические среды. Например, для образования жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно использовать воду, гликоли, масла, спирты, корригенты, консерванты, красители и т.п.; тогда как для образования твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, можно использовать такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазки, связывающие вещества, разрыхлители и т.п.. Из-за легкости их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными лекарственными формами, при этом используются твердые фармацевтические носители. Возможно таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методиками.

Таблетка, содержащая композицию по данному изобретению, может быть получена прессованием или отливкой, возможно с одним или более чем одним вспомогательным ингредиентом или адьювантом. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей установке активного ингредиента в свободно сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно в смеси со связывающим веществом, смазкой, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Отлитые таблетки могут быть получены отливкой в подходящей установке смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая крахмальная облатка или капсула предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента. Например, препарат, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного средства, приготовленного с подходящим и удобным количеством вещества-носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95% от всей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно будут содержать от примерно 1 мг до примерно 2 г активного ингредиента, типично 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 800 или 1000 мг.

Подходящие для парентерального введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может быть включен консервант для предупреждения вредоносного роста микроорганизмов.

Подходящие для инъекционного применения фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, данные композиции могут находиться в виде стерильных порошков для немедленного приготовления перед приемом таких стерильных инъекируемых растворов или дисперсий. Во всех случаях конечная инъекируемая форма должна быть стерильной и должна эффективно течь для легкого отбора шприцем. Данные фармацевтические композиции должны быть стабильными при условиях изготовления и хранения; таким образом, они предпочтительно должны предохраняться против загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или диспергирующей средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в подходящей форме для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или т.п. Кроме того, данные композиции могут находиться в подходящей форме для применения в трансдермальных устройствах. Данные препараты можно получать с использованием соединения, представленного формулой I по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, посредством традиционных способов переработки. В качестве примера крем или мазь получают смешиванием гидрофильного веще-

ства и воды вместе примерно с 5-10 мас.% соединения с получением крема или мази, имеющей желательную консистенцию.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут находиться в подходящей форме для ректального введения, где носитель является твердым веществом. Предпочтительным является то, что данная смесь образует однодозовые суппозитории. Подходящие носители включают масло какао и другие вещества, обычно используемые в данной области. Данные суппозитории могут с удобством образоваться посредством исходного смешивания композиции с размягченным(и) или расплавленным(и) носителем(ями), с последующим охлаждением и формовкой в формах.

Помимо вышеупомянутых ингредиентов-носителей, описанные выше фармацевтические препараты могут включать, по обстоятельствам, один или более чем один дополнительный ингредиент-носитель, такой как разбавители, буферы, корригенты, связывающие вещества, поверхностно-активные средства, загустители, смазки, консерванты (включая антиоксиданты) и т.п. Кроме того, могут быть включены другие адъюванты для того, чтобы сделать препарат изотоничным крови намеченного реципиента. Композиции, содержащие соединения, описанные формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть получены в виде порошка или жидкого концентрата.

В общем, в лечении указанных выше состояний полезными являются уровни дозировки от примерно 0,01 до примерно 150 мг/кг массы тела в сутки или в качестве альтернативы от примерно 0,5 мг до примерно 7 г на пациента в сутки. Например, посредством введения примерно от 0,01 до 50 мг соединения на 1 кг массы тела в сутки или в качестве альтернативы от примерно 0,5 мг до примерно 3,5 г на пациента в сутки можно эффективно лечить рак толстой кишки, рак прямой кишки, лимфому из клеток мантии, множественную миелому, рак молочной железы, рак простаты, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому-меланому, рак поджелудочной железы, глиобластому или рак легкого.

Однако понятно, что могут потребоваться меньшие или большие дозы, чем дозы, перечисленные выше. Конкретный уровень дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от целого ряда факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и ход конкретного заболевания, подвергающегося терапии, отношение субъекта к данному заболеванию и решение лечащего врача.

Эти и другие аспекты станут очевидными из следующего письменного описания данного изобретения.

Следующие примеры приводятся для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и процентные доли приводятся по массе, и все температуры приводятся в градусах Цельсия, если прямо не утверждается иное.

Данное изобретение будет более подробно описываться посредством конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения данного изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области легко узнает множество некритических параметров, которые можно изменять или модифицировать для получения по существу таких же результатов. Обнаружили то, что соединения из данных Примеров ингибируют активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

Примеры

Экспериментальные методики для соединений по изобретению приводятся ниже. Препаративную очистку ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) открытого доступа некоторых полученных соединений проводили на системах фракционирования, направленных на массу, от Waters. Базовая установка оборудования, протоколы и управляющие программы для работы данных систем были подробно описаны в литературе. См., например, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", *J. Combi. Chem.*, 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, 2003, 5, 670-83 и Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, 2004, 6, 874-883.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены из коммерческих источников или синтезированы традиционными способами, как показано ниже, с использованием имеющихся в продаже исходных веществ и реактивов.

В примерах использовали следующие сокращения:

AcOH или HOAc: этановая кислота;

BSA: бычий сывороточный альбумин;

DCM: дихлорметан;

DDQ: 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон;

DMSO: диметилсульфоксид;

EtOAc: этилацетат;

ч: час или часы;

HTRF: гомогенная флуоресценция с временным разрешением;

MeOH: метанол

мин: минута;

PE: петролейный эфир;

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий;

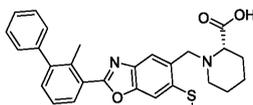
комн. темп.: комнатная температура;

ТВАI: тетрабутиламмония йодид;

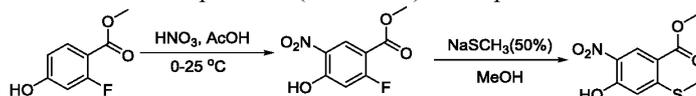
THF: тетрагидрофуран.

Пример 1. Синтез соединения 1.

(S)-1-((2-(2-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



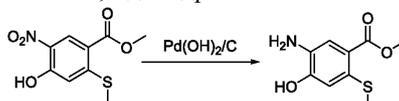
Стадия 1. Получение метил-4-гидрокси-2-(метилтио)-5-нитробензоата



Метил-2-фтор-4-гидроксибензоат (20,00 г) растворяли в 200 мл уксусной кислоты, охлаждали до 0-10°C в ледяной бане и затем концентрированную азотную кислоту (10,1 мл, 0,236 моль) растворяли в 40 мл уксусной кислоты и медленно добавляли по каплям в вышеописанный реакционный раствор; после добавления удаляли баню со льдом, температура естественным образом повышалась до комнатной, и осуществляли перемешивание в течение 4-6 ч. Данный реакционный раствор выливали в ледяную воду и гасили. После перемешивания в течение 0,5 ч твердое вещество полностью осаждалось, осуществляли фильтрование и осадок на фильтре 2-3 раза промывали водой, сушили, неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (А: гексан; В: ЕА; В% от 0-30%, 20 мин) с получением продукта - 13,00 г метил-2-фтор-4-гидрокси-5-нитробензоата в виде светло-желтого твердого вещества.

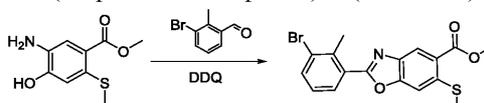
Смесь метил-2-фтор-4-гидрокси-5-нитробензоата (8,00 г) и твердого тиометоксида натрия (50%) (15,56 г) в метаноле (80 мл) перемешивали при комнатной температуре, затем перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Твердый осадок получали фильтрованием и затем сушили под вакуумом с получением 7,60 г неочищенного продукта метил-4-гидрокси-2-(метилтио)-5-нитробензоата.

Стадия 2. Получение метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата



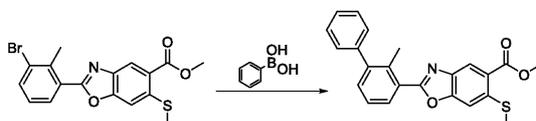
Смесь метил-4-гидрокси-2-(метилтио)-5-нитробензоата (77,1 г) и 10% Pd/C (11,5 г) в метаноле (2 л) перемешивали под давлением водорода 107,9 кПа при комнатной температуре в течение 3 ч. Данный катализатор удаляли фильтрованием, твердый остаток промывали метанолом (300 мл) и затем сушили под вакуумом с получением 72 г неочищенного продукта метил-5-амино-4-гидрокси-2-(метилтио)-бензоата.

Стадия 3. Получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Смесь метил-5-амино-4-гидрокси-2-(метилтио)бензоата (32,9 г) и 3-бром-2-метилбензальдегида (32,5 г) в MeOH (1 л) перемешивали в течение 2,5 ч при 80°C, затем данную смесь концентрировали при пониженном давлении. В смесь добавляли DCM (500 мл) и DDQ (55,6 г). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Данную реакционную смесь разводили DCM и промывали водным раствором Na₂S₂O₃ и раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:DCM = 1:1) с получением 45 г метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

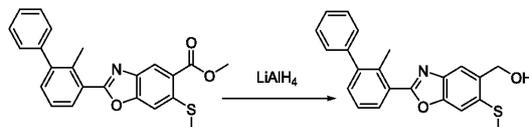
Стадия 4. Получение метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат (6,00 г), фенолборную

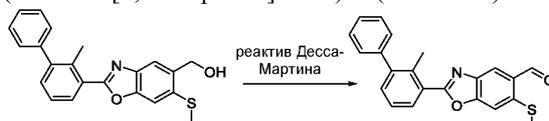
кислоту (2,70 г), K_2CO_3 (6,10 г), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,10 г) добавляли в диоксан (50 мл) под азотом при $80^\circ C$ в течение 120 мин. Данную смесь охлаждали и разводили с использованием DCM, затем промывали H_2O и раствором NaCl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:DCM = 1:5) с получением 5 г метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Стадия 5. Получение (2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола



В раствор метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (1,30 г) и THF (50 мл) добавляли по каплям $LiAlH_4$ в THF (2,5 М, 5 мл) при $0^\circ C$. Данная смесь нагревалась до комнатной температуры. Через 1 ч данную смесь гасили 1 мл H_2O и 1 мл 10%-ного раствора NaOH, затем по отдельности промывали 1 М HCl, водой и рассолом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением (2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (1,2 г).

Стадия 6. Получение 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида



В раствор (2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (1,40 г) в сухом THF (15 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (2,39 г) при $10^\circ C$. Затем раствор смеси перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Данную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество промывали DCM и объединенный фильтрат промывали по отдельности водным раствором $NaHCO_3$, водой и рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюируя гексаном-EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 5:1) с получением 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида в виде твердого вещества (1,27 г).

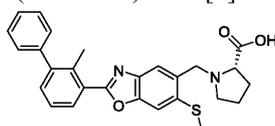
Стадия 7. Получение (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты



Смесь 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (1,00 г), (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (1,70 г), HOAc (316 мг) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (498 мг), нагревали при $60^\circ C$ в течение 2 ч. Данную смесь охлаждали и разводили DCM, затем по отдельности промывали H_2O и NaCl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM:MeOH = 8%) с получением (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (671 мг).

Пример 2. Синтез соединения 2.

((2-(2-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 2 по существу получают, как описано в примере 1, с использованием соответствующего промежуточного соединения, например с использованием "L-пролина" вместо "(S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты" на последней стадии (стадия 7), описанной выше.

Следующие примеры (показанные в табл. 1) получают по существу, как описано для примера 1 с

использованием на стадии 1 примера 29, в некоторых примерах с использованием другого амида кислоты, например L-пролина вместо (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты на стадии 7, описанной выше.

Таблица 1

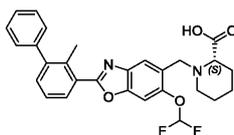
№ пр.	Химическое название	Структура	Физические данные (МС) (M+H) ⁺
1	(S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		473,2
2	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		459,2
3	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин		463,2
4	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин		463,2
5	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин		433,2
6	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин		433,2
7	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		459,2
8	(1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол		459,2
9	(S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота		475,2

10	(S)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота		447,2
11	(R)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота		447,2
12	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин		449,2
13	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин		449,2
14	((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		470,2
15	((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		495,1
16	2-метил-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота		473,2
17	((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		438,2
18	((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		438,2
19	(S)-4-(((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-		454,2

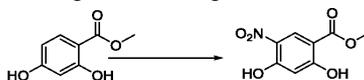
	ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота		
20	((6-хлор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		448,1
21	((6-гидрокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		429,2
22	(S)-1-((6-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		441,2
23	(S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол		403,2
24	((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		431,2
25	(S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		445,2
26	1-((6-циано-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		452,2
27	1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		456,2
28	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		481,2

Пример 29. Синтез соединения 29.

(S)-1-((6-(Дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

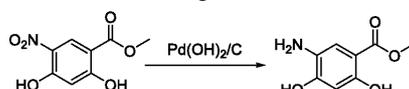


Стадия 1. Получение метил-2,4-дигидрокси-5-нитробензоата



Метил-2,4-дигидроксibenзоат (850 г, 5,06 моль) растворяли в смеси АсОН (3,6 л) и Ас₂О (900 мл). После охлаждения осветленного раствора до 10°С (баня со льдом) добавляли смесь ННО₃ (65%) (455 мл) в АсОН (500 мл) в течение 1 ч. При завершении добавления температура данного раствора смеси возрастала до 15-20°С, и перемешивание осуществлялось в течение еще 1 ч, пока сырье почти не заканчивалось, и реакция не прекращалась. Реакционный раствор выливали в Н₂О (3 л), затем данную смесь добавляли в течение еще 30 мин без перемешивания. Осадок отфильтровывали, промывали малыми количествами Н₂О. Затем выливали неочищенный продукт в МеОН (2 л) с перемешиванием. Осадок фильтровали, промывали малыми количествами МеОН. Сушили под вакуумом с получением 480 г продукта - метил-2,4-дигидрокси-5-нитробензоата.

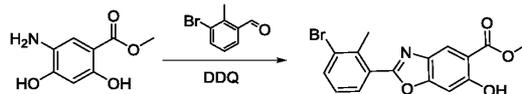
Стадия 2. Получение метил-5-амино-2,4-дигидроксibenзоата



Смесь метил-2,4-дигидрокси-5-нитробензоата (77,1 г) и 10% Pd/C (11,5 г) в метаноле (2 л) перемешивали под давлением водорода 107,9 кПа при комнатной температуре в течение 3 ч. Данный катализатор удаляли фильтрованием, твердый остаток промывали метанолом (300 мл) и затем сушили под вакуумом.

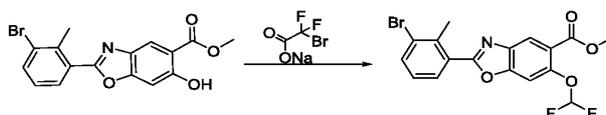
мом с получением 72 г неочищенного продукта метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата.

Стадия 3. Получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата



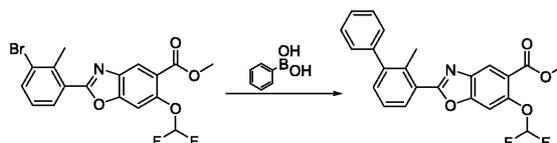
Смесь метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата (32,9 г) и 3-бром-2-метилбенальдегида (32,5 г) в MeOH (1 л) перемешивали в течение 2,5 ч при 80°C, затем данную смесь концентрировали при пониженном давлении. В смесь добавляли DCM (500 мл) и DDQ (55,6 г). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили DCM и промывали водным раствором Na₂S₂O₃ и раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:DCM равно 1:1) с получением 45 г метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



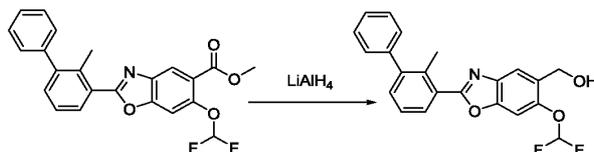
Метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилат (10,0 г), натрия 2-бром-2,2-дифторацетат (5,46 г), Cs₂CO₃ (27,09 г), KI (4,59 г), TBAI (10,22 г) растворяли в DMF (200 мл), данную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, реакционную смесь разводили DCM и промывали насыщенным раствором NaCl. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:DCM = 1:1) с получением 5 г метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Стадия 5. Получение метил-6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат (6,00 г), фенилбороновую кислоту (2,70 г), K₂CO₃ (6,10 г), Pd(dppf)Cl₂ (1,10 г) добавляли в диоксан (50 мл) под азотом при 80°C в течение 120 мин. Данную смесь охлаждали и разводили DCM, затем промывали H₂O и раствором NaCl. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:DCM равно 1:5) с получением 5 г метил-6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Стадия 6. Получение (6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола



В раствор метил-6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (1,30 г) и THF (50 мл) добавляли по каплям LiAlH₄ в THF (2,5 М, 5 мл) при 0°C. Данную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч данную смесь гасили 1 мл H₂O и 1 мл 10%-ного раствора NaOH, затем промывали по отдельности 1 М HCl, водой и рассолом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (1,2 г).

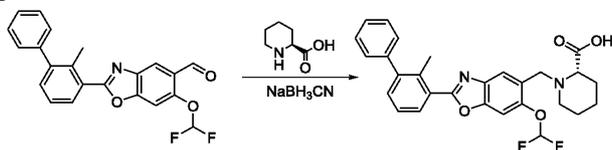
Стадия 7. Получение 6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида



В раствор (6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (1,40 г) в сухом THF (15 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (2,39 г) при 10°C. Затем данный раствор

смеси перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Данную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество промывали DCM и объединенный фильтрат по отдельности промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюируя гексаном- EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 5:1) с получением 6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида в виде твердого вещества (1,27 г).

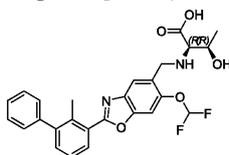
Стадия 8. Получение (S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты



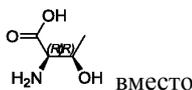
Смесь 6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (1,00 г), (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (1,70 г), AcOH (316 мг) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH_3CN (498 мг), нагревали при 60°C в течение 2 ч. Данную смесь охлаждали и разводили DCM и затем по отдельности промывали H_2O и раствором NaCl . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной хроматографией ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 8\%$) с получением (S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (671 мг).

Пример 30. Синтез соединения 30.

((6-(Дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин

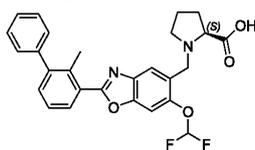


Соединение 30 получают по существу, как описано для примера 29, с использованием соответствующего промежуточного соединения. Например, с использованием

вующего промежуточного соединения. Например, с использованием  вместо  на последней стадии (стадия 8), описанной выше.

Пример 36. Синтез соединения 36.

((6-(Дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 36 получают по существу, как описано в примере 29 с использованием соответствующего промежуточного соединения. Например, с использованием "L-пролина" вместо "(S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты" на последней стадии (стадия 8), описанной выше. Типичная методика получения соединения 29 была описана следующим образом.

Раствор 6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (1,00 г), L-пролина (1,60 г), HOAc (325 мг) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. В данную смесь добавляли NaBH_3CN (498 мг), затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Данную смесь охлаждали, разводили DCM и промывали H_2O и раствором NaCl . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 8\%$) с получением ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина в виде белого твердого вещества (650 мг).

Следующие примеры (показанные в табл. 2) получают по существу, как описано для примера 29, с использованием соответствующих промежуточных соединений, т.е. аминокислоты, например L-аланина, глицина, L-пролина вместо (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты на стадии 8, описанной выше.

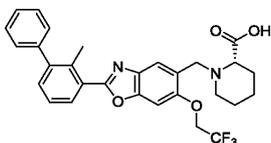
Таблица 2

№ прим.	Химическое название	Структура	Физические данные (МС) (M+H) ⁺
29	(S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		493,2
30	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин		483,2
31	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин		483,2
32	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-тирозина гидрохлорид		581,2
33	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин		453,2
34	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин		453,2
35	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)глицин		439,1
36	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		479,2
37	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		479,2
38	(1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол		479,2
39	(S)-4-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота		495,2
40	(S)-2-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота		467,2
41	(R)-2-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота		467,2

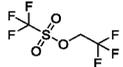
42	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин		469,2
43	((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин		469,2
44	((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		490,2
45	((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		515,2
46	1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота		493,2
47	((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		537,2
48	1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота		465,2
49	((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		537,2
50	1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота		493,2
51	((2-(2'-циано-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		504,2
52	((6-(дифторметокси)-2-(2'-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		497,2
53	(S)-3-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)оксазолидин-4-карбоновая кислота		481,2

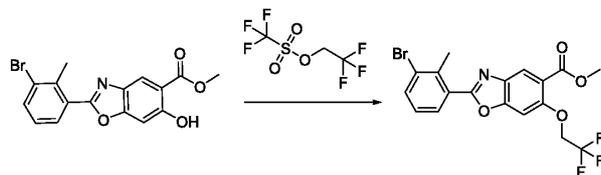
Пример 54. Синтез соединения 54.

(S)-1-((2-(2-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пиперидин-2-карбоновая кислота



Соединение 54 получают по существу, как описано для примера 1, с использованием соответст-

вующего промежуточного соединения, например, с использованием  вместо  на описанной выше стадии 4. Типичная методика получения метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата была описана следующим образом:

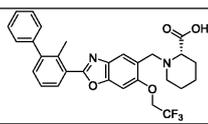
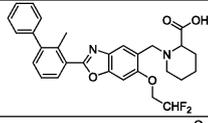
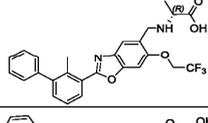
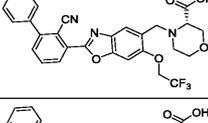
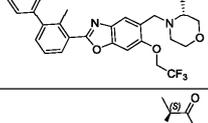
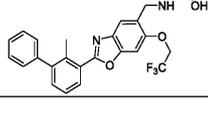


В нагреваемую с обратным холодильником смесь ацетона (20 мл), метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата (2,0 г) и карбоната калия (3,1 г) в 40 мл запечатанном флаконе добавляли по каплям 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (3,9 г). Данную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) и дихлорметане (50 мл).

Слои разделялись, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 1,8 г неочищенного метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Следующие примеры (показанные в табл. 3) получают по существу, как описано для примера 54, с использованием соответствующих промежуточных соединений, т.е. аминокислоты, например L-аланина, глицина, L-пролина вместо (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты.

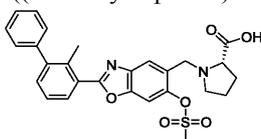
Таблица 3

№ прим.	Химическое название	Структура	Физические данные (МС) (M+H) ⁺
54	(S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		525,2
55	1-((6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		507,2
56	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин		485,2
57	(S)-4-((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота		538,2
58	(S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота		527,2
59	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин		485,2

60	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		511,2
61	2-метил-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота		525,2
62	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин		485,2
63	((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		497,2

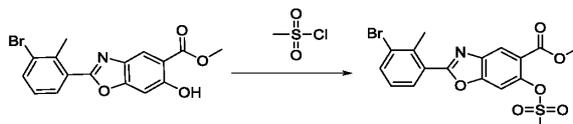
Пример 64. Синтез соединения 64.

((2-(2-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-((метилсульфонил)окси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 64 получают по существу, как описано для примера 29, с использованием соответствующего промежуточного соединения, например, с использованием "L-пролина" вместо "(S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты" на последней стадии (стадия 8) и с использованием

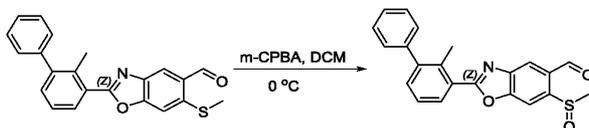
вместо на описанной выше стадии 4. Типичная методика получения метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-((метилсульфонил)окси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата была описана следующим образом:



В перемешиваемый раствор метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата (1 г) в 30 мл метиленхлорида загружали триэтиламин (1,2 г). Данную смесь охлаждали до $-5-0^{\circ}\text{C}$ и добавляли метансульфонилхлорид (1,13 г) в метиленхлориде (10 мл) при $0-5^{\circ}\text{C}$ в течение периода 1 ч, поддерживали при 0°C в течение 1 ч, увеличивали температуру до $22-25^{\circ}\text{C}$ и поддерживали в течение 3 ч. ТСХ (тонкослойная хроматография) показала превращение больше 98%, добавляли 20 мл воды и перемешивали при $22-25^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют 20 мл метиленхлорида. Объединенный органический слой промывали 20 мл воды, и выпаривали растворитель с получением 1,2 г 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-((метилсульфонил)окси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Пример 65. Синтез соединения 65.

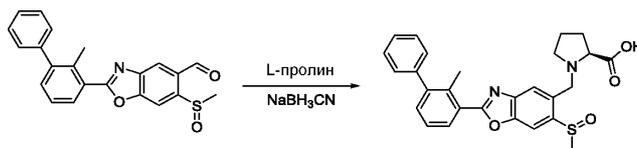
Стадия 1. Получение 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида



Получение 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида было описано, как стадия 6 в примере 1.

В раствор 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (700 мг) в сухом DCM (15 мл) добавляли м-СРВА (336 мг) при 0° . Затем раствор данной смеси перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C . Данную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество промывали DCM и объединенный фильтрат по отдельности промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюируя гексаном- EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 5:1) с получением 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида в виде твердого вещества (1,27 г).

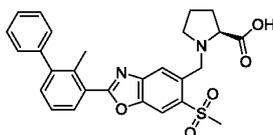
Стадия 2. Получение ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Смесь 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида, L-пролина (1,70 г), HOAC (316 мг) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (498 мг), нагревали при 60°C в течение 2 ч. Данную смесь охлаждали и разводили DCM и затем по отдельности промывали H₂O и NaCl. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM:MeOH равно 8%) с получением ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина в виде белого твердого вещества (671 мг).

Пример 66. Синтез соединения 66.

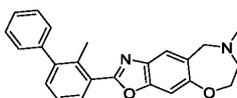
((2-(2-Метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



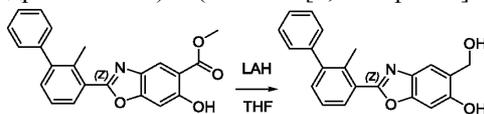
Соединение 66 получают по существу, как описано в примере 65, с использованием соответствующего промежуточного соединения.

Пример 67. Синтез соединения 67.

8-Метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]-оксазепин



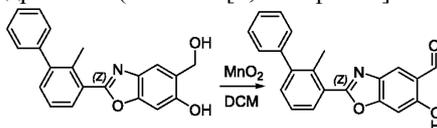
Стадия 1. Получение 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-6-ола



В метил-6-гидрокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат (0,5 г) добавляли THF (15 мл) под защитой N₂, охлаждая до 0°C, медленно добавляли по каплям раствор LiAlH₄ (2,5 M) в THF (0,56 мл), после завершения реакции добавляли 2 мл EA для гашения, затем добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (10 мл) и EA (10 мл) для экстракции. Дважды промывали 20 мл раствора NaCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 0,42 г 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-6-ола в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия): [M+H] = 332,0.

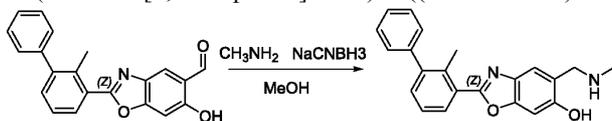
Стадия 2. Получение 1-(6-гидрокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-она



В 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-6-ол (0,42 г) добавляли DCM (15 мл), MnO₂ (4 г), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Данный реакционный раствор фильтровали с использованием целлита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EA = 30/1) с получением 0,1 г 1-(6-гидрокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-она в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H] = 344,0.

Стадия 3. Получение 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-((метиламино)метил)бензо[d]оксазол-6-ола

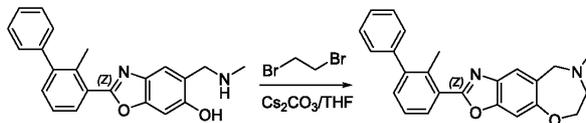


В 1-(6-гидрокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-он (0,1 г) добавляли MeOH (2 мл), медленно добавляли метиламин в MeOH (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли NaCNBH₃ (0,1 г). Перемешивали при температуре в течение 1 ч, концентрировали

вали, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 30/1) с получением 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-((метиламино)метил)бензо[d]оксазол-6-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H] = 345,1.

Стадия 4. Получение 8-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепина



В 2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-((метиламино)метил)бензо[d]оксазол-6-ол (60 мг) добавляли Cs₂CO₃ (100 мг), THF (5 мл) и 1,2-дибромэтан (2 мл), перемешивали при 80°C в течение 3 ч, концентрировали, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EA = 30/1) с получением 9 мг 8-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]-оксазепина в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H] равно 371,1.

Следующие примеры (показанные в табл. 4) получают по существу, как описано для примера 67, с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных соединений.

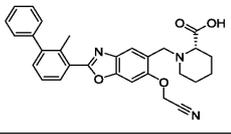
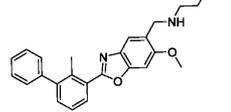
Таблица 4

№ пр.	Химическое название	Структура	Физические данные (МС) (M+H) ⁺
67	8-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин		371,2
68	1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-оксо-7,8-дигидробензофуоро[5,4-d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		483,2
69	1-((8-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)оксазоло[5,4-c][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		468,2
70	(S)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота		401,2
71	2-(2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-8(9H)-ил)уксусная кислота		415,2
72	(R)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота		401,2
73	1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-8-оксо-7,8-дигидробензофуоро[5,4-d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		483,2

Примеры для сравнения

Следующие сравнительные примеры (как показано в табл. 5) получают по существу, как описано для примера 26 и примера 31 в WO 2017/087777.

Таблица 5

№ сравн. примера	Химическое название	Структура	ИК ₅₀ (нМ) HTRF PD-1/PD-L1
1	1-((6-(цианометокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		*
2	2-(((6-метокси-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)этан-1-ол		*

*Данные, полученные для приведенных выше примеров для сравнения, с использованием описанного ниже анализа связывания посредством гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Анализ связывания посредством гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Данные анализы проводили в стандартном черном 384-луночном полистирольном планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в DMSO (диметилсульфоксид) и затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация DMSO в данном анализе составляла 1%. Данные анализы проводили при 25°C в буфере PBS (pH 7,4) с 0,05% Tween-20 и 0,1% BSA. Рекombинантный человеческий белок PD-L1 (19-238) с His-меткой на C-конце приобретали у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекombинантный человеческий белок PD-1 (25-167) с Fc меткой на C-конце также приобретали у AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа и 10 мкл добавляли в лунки планшета. Планшеты центрифугировали и белки предынкубировали с ингибиторами в течение 40 мин. Инкубацию отслеживали добавлением 10 мкл буфера для выявления HTRF, дополненного меченым криптатом европия антителом против человеческого IgG (PerkinElmer-AD0212), специфичным в отношении Fc, и антителом против His, конъюгированным с SureLight®-аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования данный планшет инкубировали при 25°C в течение 60 мин. Перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (отношение 665 нм/620 нм) конечные концентрации в данном анализе составляли 2 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ меченого европием антитела против человеческого IgG и 20 нМ антитела против His, меченого аллофикоцианином. Определение ИК₅₀ проводили посредством аппроксимации кривой процента от контрольной активности относительно log концентрации ингибитора с использованием программы GraphPad Prism 5.0.

Соединения по настоящему раскрытию в том виде, в котором они приводятся в примерах, демонстрировали значения ИК₅₀ в следующих интервалах: "*" обозначает "0,1 нМ меньше ИК₅₀ меньше или равно 10 нМ"; "***" обозначает "10 нМ меньше ИК₅₀ меньше или равно 100 нМ"; "****" обозначает "100 нМ меньше ИК₅₀ меньше или равно 1000 нМ".

Данные, полученные для соединений примеров с использованием анализа связывания посредством гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1, описанных в примере А, приводятся в табл. 6.

Таблица 6

№ прим.	ИК ₅₀	№ прим.	ИК ₅₀
1	1,9	38	*
2	*	39	1,1
3	**	40	*
4	*	41	**
5	*	42	3,4
6	**	43	1,8
7	*	44	*
8	**	45	**
9	*	46	*
10	*	47	*
11	**	48	*
12	*	49	*
13	*	50	*
14	*	51	**
15	**	52	**
16	*	53	**
17	*	54	**
18	*	55	**
19	*	56	**
20	1,8	57	**
21	**	58	**
22	1,8	59	**
23	**	60	**
24	7,2	61	**
25	7,4	62	**
26	*	63	*
27	*	64	*
28	1,4	65	5
29	*	66	*
30	4,8	67	***
31	3,2	68	***
32	*	69	***
33	*	70	***
34	**	71	***
35	*	72	***
36	*	73	***
37	**		

Как показано в табл. 5 и 6, большинство проиллюстрированных примерами соединений по настоящему изобретению демонстрируют такой же уровень ингибирования, что и известные соединения - сравн. прим. № 1 и 2 в табл. 5.

Фармакокинетический анализ.

Здоровых взрослых самцов крыс подвергали воздействию одной дозы опытных соединений с 10% DMSO, 10% Kolliphor® HS 15 и 80% физиологического раствора в качестве эксципиентов, и данным крысам давали пероральное введение (внутрижелудочное введение) соединений в дозе 25 мг/кг. Перед экспериментом животные голодали в течение ночи, и время голодания длится от 12 ч перед введением до 4 ч после введения. Время отбора крови: 15, 30 мин, 1, 2, 4, 7, 24 ч. Приблизительно 0,3 мл цельной крови отбирали из ретроорбитального венозного синуса и помещали в пробирки, которые содержали EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) в качестве антикоагулянта. Образцы центрифугировали при 4°C и 4000 об/мин в течение 5 мин. Плазму переносили в центрифужные пробирки и хранили при -20°C до осуществления анализа. Концентрации анализируемых соединений в образцах плазмы анализировали жидкостной хроматографией-танDEMной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Данные концентрации в плазме-время индивидуальных животных анализировали с использованием программы WinNonlin (версия 4.1; Pharsight). В концентрационный анализ вводили некомпартментную модель. Рассчитывали фармакокинетические параметры анализируемых соединений. Данные показаны в табл. 7.

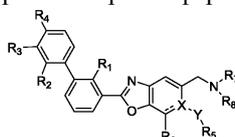
Таблица 7

Примеры	Доза (мг/кг)	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)
Сравн. Пр. № 1	25	3,42	0,5	881	5840
Сравн. Пр. № 2	25	14,4	4,0	329	5154
Соединение 2	25	17,7	1,0	12167	124960
Соединение 20	25	7,52	1,0	8270	74524
Соединение 22	25	42,3	1,0	10327	151108
Соединение 28	25	41,2	0,3	14447	318799
Соединение 29	25	4,27	1,0	23300	200701
Соединение 36	25	9,3	0,5	10167	118937
Соединение 39	25	10,8	1,0	30967	121277
Соединение 52	25	7,72	2,0	20660	246225

Как показано в табл. 7, авторы настоящего изобретения могут видеть, что проиллюстрированные примерами соединения по настоящему изобретению демонстрируют неожиданно лучшие фармакокинетические свойства, чем известные соединения - сравн. прим. № 1 и 2 в табл. 5.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



Формула I

в которой X выбран из C;

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R₁ выбран из H, галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила или -O-C₁₋₈алкила;

каждый из R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из H, галогена, -CN или

R₃ и R₄ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 2,3-дигидро-1,4-диоксиновое кольцо;

Y выбран из отсутствующей группы, O, S, -NR₉-;

R₉ выбран из H, -C₁₋₈алкила или -C₁₋₈галогеналкила;

R₅ выбран из галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила, -C₂₋₈алкенила, SO₂-C₁₋₄алкила, метилсульфинила при условии что, если Y представляет собой O, тогда R₅ не является -C₁₋₈алкилом;

R₆ представляет собой H;

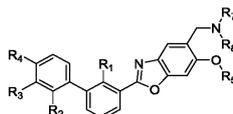
R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₆алкил-СООН, фенила, где -C₁₋₆алкил-СООН и фенил возможно замещены -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН; или

R₇ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₈алкила, -C₀₋₄алкил-СООН или -C₀₋₄алкил-ОН;

R₅ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-10-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено оксо, -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН.

2. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором Y выбран из отсутствующей группы, -O-, -S-, -NH-

3. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет формулу II



Формула II

в которой R₁ выбран из H, галогена, CN, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₄галогеналкила или -O-C₁₋₈алкила;

R₂, R₃ и R₄, каждый независимо, выбраны из H, галогена, -CN;

R₅ выбран из -C₁₋₄галогеналкила, -SO₂-C₁₋₄алкила;

R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₆алкил-СООН, фенила, где -C₁₋₆алкил-СООН и фенил возможно замещены -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН; или

R₇ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, незави-

симо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

4. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, в котором R_5 представляет собой $-C_{1-4}$ галогеналкил.

5. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.4, в котором R_5 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, замещенный 1-3 атомами фтора.

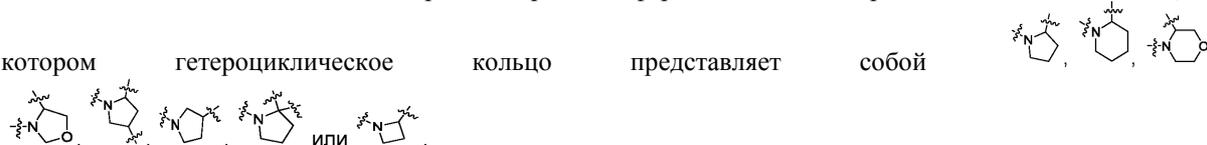
6. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.5, в котором R_5 представляет собой метил или этил, замещенный 2-3 атомами фтора.

7. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.6, в котором R_5 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$.

8. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-7, в котором R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо; причем указанное гетероциклическое кольцо замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

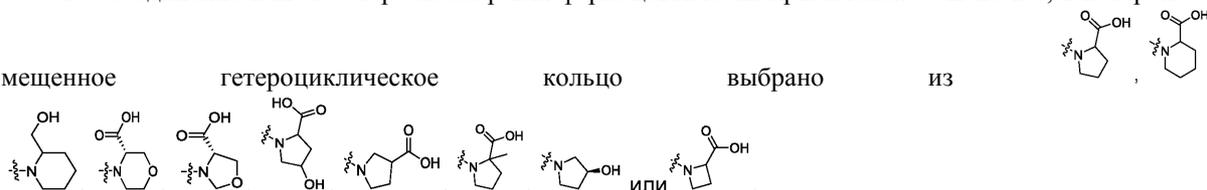
9. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.8, в

котором гетероциклическое кольцо представляет собой

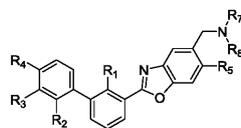


10. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.8, в котором за-

мещенное гетероциклическое кольцо выбрано из



11. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет формулу III



Формула III

в которой R_1 выбран из H, галогена, CN, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила или $-O-C_{1-8}$ алкила;

R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, выбраны из H, галогена, $-CN$;

R_5 выбран из галогена, CN, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила, SO_2-C_{1-4} алкила или метилсульфинила;

R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$, фенила, где $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$ и фенил возможно замещены $-C_{1-8}$ алкилом, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$, $-C_{0-4}$ алкил- OH ; или

R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$ или $-C_{0-4}$ алкил- OH .

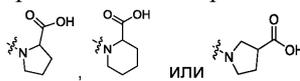
12. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-11, в котором R_1 выбран из CH_3 или CN.

13. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.11, 12, в котором R_5 выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ или $-CN$.

14. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.11-13, в котором R_7 и R_8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено $-C_{0-4}$ алкил- $COOH$.

15. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.14, в котором за-

мещенное гетероциклическое кольцо выбрано из



16. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, в котором:

\equiv представляет собой двойную связь;

R_1 выбран из H, галогена, CN, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-4}$ галогеналкила или $-O-C_{1-8}$ алкила;

каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из H, галогена, $-CN$;

Y выбран из S или $-NR_9-$;

R_9 представляет собой H;

R_5 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил;

R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, -C₁₋₈алкила, -C₁₋₆алкил-СООН, фенила, где -C₁₋₆алкил-СООН и фенил возможно замещены -C₁₋₈алкилом, -C₀₋₄алкил-СООН, -C₀₋₄алкил-ОН; или

R₇ и R₈ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом указанное гетероциклическое кольцо возможно замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₈алкила, -C₀₋₄алкил-СООН или -C₀₋₄алкил-ОН.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанное соединение представляет собой следующие:

- 1) (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 2) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 3) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин;
- 4) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин;
- 5) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 6) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 7) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 8) 1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол;
- 9) (S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 10) (S)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)-бутановая кислота;
- 11) (R)-2-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)-бутановая кислота;
- 12) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин;
- 13) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин;
- 14) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 15) ((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 16) 2-метил-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилтио)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пирролидин-2-карбоновая кислота;
- 17) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 18) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 19) (S)-4-((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метил)морфолин-3-карбоновая кислота;
- 20) ((6-хлор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 21) (S)-1-((6-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 22) (S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол;
- 23) ((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 24) (S)-1-((6-фтор-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 25) 1-((6-циано-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 26) 1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 27) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 28) (S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 29) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аллотреонин;
- 30) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аллотреонин;
- 31) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-тирозина гидрохлорид;
- 32) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 33) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 34) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)глицин;
- 35) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 36) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 37) 1-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-ил)метанол;
- 38) (S)-4-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-морфолин-3-карбоновая кислота;

- 39) (S)-2-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)-бутановая кислота;
- 40) (R)-2-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)-бутановая кислота;
- 41) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-серин;
- 42) ((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-серин;
- 43) ((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 44) ((2-(2,2'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 45) 1-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метил-пирролидин-2-карбоновая кислота;
- 46) ((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 47) 1-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота;
- 48) ((6-(дифторметокси)-2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 49) 1-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-метил-пирролидин-2-карбоновая кислота;
- 50) ((2-(2'-циано-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин;
- 51) ((6-(дифторметокси)-2-(2'-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 52) (S)-3-(((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-оксазолидин-4-карбоновая кислота;
- 53) (S)-1-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 54) 1-((6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пиперидин-2-карбоновая кислота;
- 55) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 56) (S)-4-((2-(2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-морфолин-3-карбоновая кислота;
- 57) (S)-4-((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-морфолин-3-карбоновая кислота;
- 58) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-аланин;
- 59) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 60) 2-метил-1-(((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота;
- 61) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-аланин;
- 62) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 63) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфонил)окси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 64) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфинил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 65) ((2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 66) 8-метил-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]-оксазепин;
- 67) (S)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]-оксазепин-7-карбоновая кислота;
- 68) 2-(2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]оксазепин-8(9H)-ил)уксусная кислота; или
- 69) (R)-2-(2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-f][1,4]-оксазепин-7-карбоновая кислота.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

19. Способ лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

20. Способ по п.19, где заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак мозга, рак почки, рак простаты, рак яичника или рак молочной железы.

