

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047234**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.24

(21) Номер заявки
202192030

(22) Дата подачи заявки
2020.01.20

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 417/02 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ**

(31) **PCT/CN2019/074217;**
PCT/CN2019/094726

(32) **2019.01.31; 2019.07.04**

(33) **CN**

(43) **2021.11.02**

(86) **PCT/CN2020/073222**

(87) **WO 2020/156323 2020.08.06**

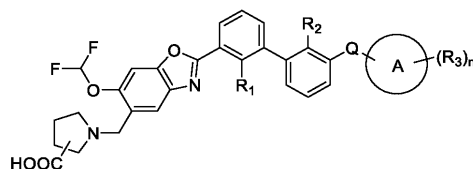
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:
Ван Ицянь, Чжан Яо, Фу Бан, Ван
Цзябин, Дин Льемин (CN)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) **WO-A1-2018119266**
WO-A1-2018119224
WO-A1-2017087777
WO-A1-2018026971

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), способам использования таких соединений в качестве иммуномодуляторов и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Данные соединения полезны в лечении, предупреждении или облегчении симптомов заболеваний или расстройств, таких как рак или инфекции.



(I)

B1

047234

047234

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами PD-1/PD-L1 белок-белкового взаимодействия. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам использования таких соединений в лечении рака, предраковых синдромов и других заболеваний, ассоциированных с ингибированием PD-1/PD-L1 белок-белкового взаимодействия.

Предшествующий уровень техники

Иммунотерапия рака все чаще используется для лечения злокачественных новообразований на поздних стадиях. Сигнальная сеть иммунных контрольных точек привлекла значительное внимание. Некоторые виды рака в высокой степени невосприимчивы к обычной химиотерапии. Выживанию опухолей в некоторых случаях способствует иммуномодуляция контрольных точек для поддержания дисбаланса между иммунным надзором и пролиферацией раковых клеток. Ингибиторы иммунных контрольных точек революционизируют возможности лечения и ожидания для пациентов, страдающих раком.

Белок программируемой клеточной смерти-1 (PD-1), также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на активированных Т-клетках, естественных Т-клетках-киллерах, В-клетках и макрофагах. Он функционирует как внутренняя система отрицательной обратной связи, предотвращающая активацию Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует аутоотолерантности. Кроме того, известно также, что PD-1 играет решающую роль в подавлении антиген-специфического Т-клеточного ответа при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция. Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению числа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, уменьшению пролиферации, опосредованной рецепторами Т-клеток, и иммунному уклонению со стороны раковых клеток. Подавление иммунитета может быть отменено путем ингибирования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и этот эффект является аддитивным, когда также блокируется взаимодействие PD-1 с PD-L2.

Разработка терапевтического подхода к блокированию PD-1-опосредованного ингибирующего сигнального каскада с целью усиления или "спасения" Т-клеточного ответа. Большинство одобренных в настоящее время лекарств для иммунотерапии представляют собой моноклональные антитела. Эти моноклональные антитела показали впечатляющие клинические результаты при лечении нескольких типов опухолей. Терапевтические антитела, однако, обладают рядом недостатков, таких как ограниченное проникновение в ткани и опухоли, очень длительный период полувыведения, отсутствие биодоступности при пероральном приеме, иммуногенность и сложное и дорогостоящее производство.

Недавно описаны небольшие молекулы, которые связываются с PD-L1, см. WO2015033299, WO2015033301, WO2015034820, WO2018183171, WO2018119224, WO2018119266 и другие. Более того, низкомолекулярные ингибиторы, которые непосредственно нацелены на PD-1 или PD-L1, все еще не одобрены.

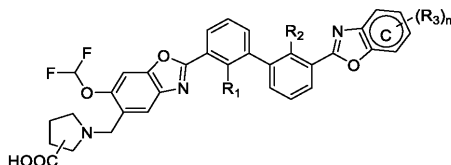
Соответственно, по-прежнему существует огромная необходимость в более эффективных и легче вводимых терапевтических средствах против PD-1/PD-L1 белок-белковых взаимодействий. В этом изобретении авторы обнаружили эффективные малые молекулы, которые могут проявлять активность в качестве ингибиторов взаимодействия PD-L1 с PD-1 и тем самым могут быть полезны для терапевтического введения для повышения иммунитета против рака и/или инфекционных заболеваний. Ожидается, что эти небольшие молекулы будут полезны в качестве фармацевтических средств с желаемой стабильностью, растворимостью, биодоступностью, терапевтическим индексом и показателями токсичности, которые имеют решающее значение для того, чтобы стать эффективными лекарственными средствами для укрепления здоровья человека.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые используют в качестве ингибиторов функционального взаимодействия между PD-L1 и PD-1. Ингибиторы взаимодействия между PD-L1 и PD-1 полезны в лечении рака и инфекционных заболеваний.

Соединения по изобретению имеют общую структуру формулы (III).

Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (III),

где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из галогена, CN, C_{1-6} алкила или $-OCH_3$; кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом N;

R_3 представляет собой галоген, $-(CH_2)_5-NR_4R_5$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксил, гидроксил, CN, причем ука-

занные C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксил возможно замещены одним или более заместителями R_6 ;

R_4 и R_5 каждый независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, или C_{3-6} гетероциклила, имеющего 1 гетероатом O, где указанные C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклил возможно замещены одним или более заместителями R_6 ; или

R_4 и R_5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями R_6 , где 4-10-членное гетероциклическое кольцо возможно дополнительно имеет 1 гетероатом, независимо выбранный из N, S или O;

R_6 представляет собой галоген, гидроксил, оксо, CN, $-(CH_2)_k-NR_7R_8$, $-COR_7$, $-S(O)_2R_7$, или R_6 выбран из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{5-6} гетероарила, C_{3-10} гетероциклического кольца, где указанные C_{5-6} гетероарил и C_{3-10} гетероциклическое кольцо содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{5-6} гетероарил и C_{3-10} гетероциклическое кольцо, каждый(ое) независимо возможно замещен(о) одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, C_{3-12} циклоалкила, =O, =S, -OH, этокси, пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, формальдегидной группы, $-COCH_3$, циано, нитро, CF_3 , $-OCF_3$, amino, диметиламино, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила и ацетила;

R_7 и R_8 каждый независимо выбран из H, гидроксила или $-NH_2$, или R_7 и R_8 каждый независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила или C_{3-6} гетероциклоалкила; где указанный C_{3-6} гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом O; где указанные C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксил и C_{3-6} гетероциклоалкил, каждый независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, C_{3-12} циклоалкила, =O, =S, -OH, этокси, пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, формальдегидной группы, $-COCH_3$, циано, нитро, CF_3 , $-OCF_3$, amino, диметиламино, $S(O)_2-C_{1-4}$ алкила и ацетила;

n равен 0, 1, 2 или 3; k равен 0 или 1; и s равен 1.

В некоторых воплощениях формулы (III), R_6 представляет собой галоген, $-(CH_2)_s-NR_4R_5$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксил, $-CN$, причем указанные C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкоксил возможно замещены одним или более заместителями R_6 .

В некоторых воплощениях формулы (III), R_6 представляет собой галоген, гидроксил, оксо, CN, $-(CH_2)_k-NR_7R_8$, $-COR_7$, $-S(O)_2R_7$, или R_6 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{5-6} гетероарила, C_{3-10} гетероциклического кольца, где указанные C_{5-6} гетероарил и C_{3-10} гетероциклическое кольцо содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O.

В некоторых воплощениях формулы (III), R_6 представляет собой галоген, гидроксил, оксо, CN, $-(CH_2)-N-(C_{1-4}алкил)_2$, $-(CH_2)-NH_2$, $-N-(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH_2$, $-CO-NH_2$, $-S(O)_2-C_{1-4}алкил$, $C_{1-4}алкил-OH$, $C_{1-4}алкил$, $C_{1-4}алкоксил$, $C_{2-6}алкенил$, $C_{2-6}алкинил$, $C_{1-6}галогеналкил$, фенил, $C_{5-6}гетероарил$, $C_{3-10}гетероциклическое$ кольцо, где указанные $C_{5-6}гетероарил$ и $C_{3-10}гетероциклическое$ кольцо содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O.

В некоторых воплощениях формулы (III) R_6 представляет собой галоген, оксо, -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C_{1-4}алкил-OH$, $-C_{1-4}алкил-NH-CH_3$, $-NH-C_{1-4}алкил$, $C_{1-4}алкил$, $C_{1-4}галогеналкил$, $C_{1-4}алкоксил$, фенил, $C_{5-6}гетероарил$, $C_{3-6}гетероциклил$ или $-S(O)_2-C_{1-4}алкил$.

В некоторых воплощениях формулы (III), где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из галогена, CN, $-C_{1-6}алкила$;

кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и указанный 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом N;

R_3 представляет собой галоген, $-(CH_2)_s-NR_4R_5$, $-C_{1-4}алкил$, $-C_{1-4}алкоксил$, где указанные $-C_{1-4}алкил$ и $-C_{1-4}алкоксил$ возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}алкила$, $-C_{1-4}галогеналкила$, $-C_{1-4}алкоксила$, $C_{5-6}гетероарила$, фенила, карбоксила, amino, гидроксила или $-S(O)_2-C_{1-4}алкила$;

R_4 и R_5 каждый независимо выбран из H, $-C_{1-4}алкила$, $C_{3-6}циклоалкила$ или $C_{3-6}гетероциклила$, имеющего 1 гетероатом O, где указанные $-C_{1-4}алкил$, $C_{3-6}циклоалкил$ или $C_{3-6}гетероциклил$ возможно замещены галогеном, -OH, $-N(CH_3)_2$, группами $-C_{1-4}алкил$, $-C_{1-4}галогеналкил$, $-C_{3-6}гетероциклил$, $-NH-C_{1-4}алкил$ или $-S(O)_2-C_{1-4}алкил$; или

R_4 и R_5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из -OH, $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, оксо, галогена, групп $-C_{1-4}алкил$, $-C_{1-4}алкоксил$, $-C_{1-4}алкил-OH$, $-C_{1-4}алкил-NH-CH_3$ или $-S(O)_2-C_{1-4}алкил$;

n равен 0, 1, 2 или 3; s равен 1.

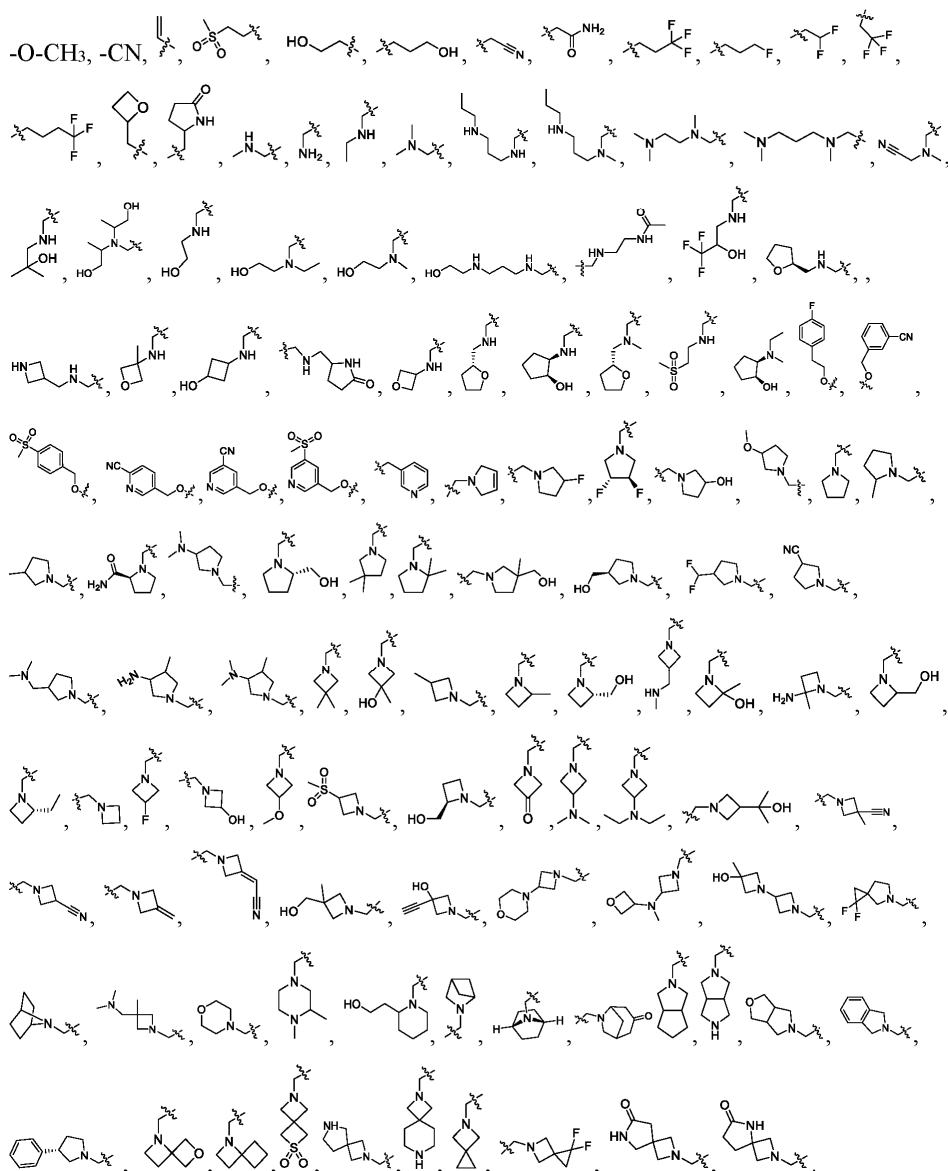
В некоторых воплощениях R_1 выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CN$ или $-O-CH_3$.

В некоторых воплощениях R_1 выбран из $-CH_3$, F или $-O-CH_3$.

В некоторых воплощениях R_2 выбран из $-CH_3$, F, Cl или Br.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой $-CH_3$.

В некоторых воплощениях R_3 выбран из F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CHF_2$,



В некоторых воплощениях формулы III указанное соединение представляет собой следующее:

- 1) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 2) (2'S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил))бис(метилен))ди-L-пролин;
- 3) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 4) ((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 5) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 6) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 7) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 8) ((2-(3'-(5-(азетидин-1-илметил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 9) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 10) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 11) ((2-(3'-(5-(((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 12) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 13) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(морфолинометил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 14) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 15) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((метиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 16) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((диметиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 17) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 18) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 19) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 20) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 21) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((этиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 22) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 23) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 24) ((2-(3'-(5-(аминометил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 25) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 26) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;

- 27) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 28) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((оксетан-3-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 29) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 30) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((метил((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 31) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 32) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-(метилсульфонил)этил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 33) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 34) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 35) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 36) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 37) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

38) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

39) ((2-(3'-(5-((6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

40) ((2-(3'-(5-((2-амино-2-метилазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

41) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

42) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((R)-2-этилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

43) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

44) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

45) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(метиламино)метил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

46) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-оксоазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

47) ((2-(3'-(5-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

48) ((2-(3'-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 49) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 50) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 51) ((2-(3'-(5-((2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 52) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(пропиламино)пропил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 53) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((метил(3-(пропиламино)пропил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 54) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 55) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 56) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 57) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 58) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((3-((2-гидроксиэтил)амино)пропил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 59) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 60) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 61) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 62) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2,2-диметилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 64) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 65) ((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин;
- 66) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 67) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 68) ((2-(3'-(5-((3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 69) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 70) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 71) ((2-(3'-(5-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 72) ((2-(3'-(5-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 74) ((2-(3'-(5-((5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 75) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-оксо-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 76) ((2-(3'-(5-((1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 77) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 78) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 79) ((2-(3'-(5-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 80) ((2-(3'-(5-((3-цианоазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 81) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-метиленазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 82) ((2-(3'-(5-((3-(цианометил)азетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 83) ((2-(2,2'-дициано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 84) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,4-диметилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 85) (R)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;
- 86) (S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;
- 87) ((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 88) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 89) ((2-(3'-(5-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 90) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 91) (3R)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;
- 92) (3S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;
- 93) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 94) ((2-(3'-(5-(азетидин-1-ил)метил)-7-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 95) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(7-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 96) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((этиламино)метил)-6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 97) ((2-(3'-(6-хлор-5-((этиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 98) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 99) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 100) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 101) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 102) ((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 103) ((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 104) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((2-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 105) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

106) ((2-(3'-(5-((6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

107) ((2-(3'-(5-((1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

108) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

109) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

110) ((2-(2'-хлор-3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

111) ((2-(2'-хлор-3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;

112) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-ил)метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

113) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

114) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

115) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

116) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

117) ((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метокси-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

118) ((2-(2'-циано-3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

119) ((2-(3'-(6-((6-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

120) ((2-(3'-(6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

121) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

122) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((этиламино)метил)-6-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

123) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((диметиламино)метил)-6-((5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

124) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((метиламино)метил)-6-((3-(метилсульфонил)бензил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

125) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((метиламино)метил)-6-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

126) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((диметиламино)метил)-6-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

127) ((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 128) ((2-(2-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 129) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 130) ((2-(3'-(7-циано-5-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 131) ((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 132) ((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 133) ((2-(3'-(7-циано-5-(((3-метилоксетан-3-ил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 134) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 135) ((2-(3'-(7-циано-5-((2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 136) ((2-(3'-(7-циано-5-(((цианометил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 137) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 138) ((2-(3'-(7-циано-5-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 139) ((2-(3'-(7-циано-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 140) ((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 141) ((2-(3'-(7-циано-5-((этил(2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 142) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-цианопирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 143) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-цианопирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 144) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-этинил-3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 145) ((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 146) ((2-(3'-(7-циано-5-((7-оксо-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-2-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 147) ((2-(3'-(5-((бис(1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)-7-циано)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 148) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 149) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-(метил(оксетан-3-ил)амино)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 150) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-гидрокси-3-метил-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 151) ((2-(3'-(7-циано-5-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 152) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 153) ((2-(3'-(7-циано-5-((1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 154) ((2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-(гидрокси)метил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 155) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-гидроксициклобутил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 156) ((2-(3'-(5-((3-амино-4-метил)пирролидин-1-ил)метил)-7-циано)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 157) ((2-(3'-(5-(((азетидин-3-ил)метил)амино)метил)-7-циано)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 158) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-((диметиламино)-4-метил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 159) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-((диметиламино)метил)-3-метил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 160) ((2-(3'-(7-циано-5-(((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

- 161) ((2-(3'-(5-((3-(аминометил)-3-метилазетидин-1-ил)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 162) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 163) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 164) ((2-(3'-(7-циано-5-((3,4-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 165) ((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-цианопирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 166) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 167) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 168) ((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 169) (R)-1-((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;
- 170) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;
- 259) (S)-1-((2-(3'-(7-циано-5-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;

261) ((2-(3'-(5-(((S)-3-хлорпирролидин-1-ил)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

310) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин;

311) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((2,2-диметилпирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

312) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

313) ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;

315) ((2-(3'-(5-((3-карбамоилпирролидин-1-ил)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин; или

316) ((2-(3'-(7-циано-5-((3-циано-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза. В композиции указанное соединение в массовом отношении к указанному эксципиенту находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 10.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения или фармацевтической композиции соединения формулы III для изготовления лекарственного средства для усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, где пациент имеет заболевание, ассоциированное с ингибированием взаимодействия между PD-1 и PD-L1.

В настоящем изобретении также предложены некоторые предпочтительные технические решения, касающиеся вышеупомянутых применений.

В некоторых воплощениях изготовленное таким образом лекарственное средство может быть использовано для лечения или предупреждения, для задержки или предотвращения начала возникновения или прогрессирования рака, метастазирования рака, иммунологического расстройства. Рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

В настоящем изобретении предложен способ ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту соединения или его фармацевтически приемлемых соли или стереоизомера.

В настоящем изобретении 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 фармацевтически приемлемых соли или стереоизомера, где указанное заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

В настоящем изобретении 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 приемлемых соли или стереоизомера.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства.

В некоторых воплощениях лекарственное средство используют для лечения или предупреждения рака.

В некоторых воплощениях рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников и рак молочной железы.

В некоторых воплощениях лекарственное средство используют в качестве ингибитора взаимодействия PD-1/PD-L1.

В некоторых воплощениях лекарственное средство используют для усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента.

Общие химические термин, используемые в приведенной выше формуле, имеют свои обычные значения. Например, термин "галоген", используемый здесь, если не указано иное, означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные группы галогена включают F, Cl и Br.

Как используют в настоящем документе, если не указано иное, алкил включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямые, разветвленные или циклические группировки. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изо-бутил, 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. Аналогично, C₁₋₄, как и в C₁₋₄алкиле, определен с идентификацией группы, имеющей 1, 2, 3 или 4 атома углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Алкенильные и алкинильные группы включают прямые, разветвленные цепи или циклические алкены и алкины. Аналогично, "C₂₋₈алкенил" и "C₂₋₈алкинил" означают алкенильные или алкинильные радикалы, имеющие 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Радикалы алкокси представляют собой простые эфиры кислорода, образованные из вышеописанных прямых, разветвленных или циклических алкильных групп.

Термин "арил", используемый здесь, если не указано иное, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей атомы углерода в кольце. Предпочтительными арилами являются моноциклические или бициклические 6-10-членные системы ароматических колец. Фенил и нафтил являются предпочтительными арилами. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Термин "гетероцикл", как используют здесь, если не указано иное, представляет собой незамещенную или замещенную стабильную 3-10-членную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, спироциклическую, мостиковую бициклическую или конденсированную бициклическую кольцевую систему, которая состоит из атомов углерода и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и где указанные гетероатомы азота или серы могут быть возможно окисленными, и где

указанный гетероатом азота может быть возможно кватернизированным. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода, который приводит к образованию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклических групп включают, без ограничения, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азапинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил.

Термин "гетероарил", как используют здесь, если не указано иное, представляет собой незамещенную или замещенную стабильную 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую кольцевую систему или незамещенную или замещенную 9- или 10-членную бензоконденсированную гетероароматическую кольцевую систему или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему, которая состоит из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и где указанные гетероатомы азота или серы могут быть возможно окисленными, и где указанный гетероатом азота может быть возможно кватернизированным. Гетероарильная группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода, который приводит к образованию стабильной структуры. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, аденинил, хинолинил или изохинолинил.

Термин "алкенилокси" относится к группе -O-алкенил, где алкенил определен как указано выше.

Термин "алкинилокси" относится к группе -O-алкинил, где алкинил определен как указано выше.

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

Термин "замещенный" относится к группе, в которой один или более атомов водорода каждый независимо заменен одинаковыми или разными заместителями.

Типичные заместители включают, без ограничения, 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. В некоторых воплощениях заместитель(и) независимо выбран(ы) из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, трифторметокси, этокси, пропилокси, изопропилокси,

си, *n*-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, формальдегидной группы, $-C(OCH_3)$, циано, нитро, CF_3 , $-OCF_3$, амино, диметиламино, метилтио, сульфонила и ацетила.

Термин "композиция", как он использован здесь, предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является прямым или косвенным результатом комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения приготавливаемых соединений, также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм данных соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и такие сольваты также включены в объем данного изобретения.

Примеры замещенной алкильной группы включают, без ограничения, 2-аминоэтил, 2-гидроксиэтил, пентахлорэтил, трифторметил, метоксиметил, пентафторэтил и пиперазинилметил.

Примеры замещенной группы алкокси включают, без ограничения, аминометокси, трифторметокси, 2-диэтиламиноэтокси, 2-этоксикарбонилэтокси, 3-гидроксипропокси.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для использования в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно имеет форму, в которой основной азот протонирован неорганической или органической кислотой. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодоводородную, хлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксизтансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, пара-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, без ограничения, соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений по настоящему изобретению. Как правило, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" должен охватывать лечение различных расстройств, описанных для конкретно раскрытого соединения или соединения, которое может не быть конкретно раскрыто, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подразумевается, что определение любого заместителя или переменной в конкретном месте в молекуле не зависит от его определений в другом месте этой молекулы. Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы способами, известными в данной области техники, а также изложенными здесь способами.

Настоящее изобретение включает соединения, описанные здесь, которые могут содержать один или более асимметрических центров и, таким образом, могут давать диастереомеры и оптические изомеры. 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.

Вышеуказанная формула I показана без определенной стереохимии в определенных положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В ходе процедур синтеза, используемых для получения таких соединений, или при использовании процедур рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области техники, продукты таких процедур могут представлять собой смесь стереоизомеров.

Когда существует таутомер соединения формулы I, настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, если конкретно не указано иное.

Когда соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, конкретно не ограничен, при условии что растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или тому подобное.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению являет-

ся кислотным, его соответствующую соль можно удобным образом получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и им подобных. Особенно предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные 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 амин. Другие фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут быть образованы соли, включают ионообменные смолы, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N',N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и им подобные.

Когда соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующую соль можно удобным образом получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. К таким кислотам относятся, например, уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая, муравьиная, fumarовая, глюконовая, глутаминовая, бромистоводородная, соляная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фосфорная, янтарная, серная, винная, пара-толуолсульфоновая кислота и им подобные. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, муравьиная, соляная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты, особенно предпочтительны муравьиная и соляная кислоты. Поскольку соединения формулы I предназначены для фармацевтического применения, они предпочтительно представлены в по существу чистой форме, например, с чистотой не менее 60%, более подходящей чистотой не менее 75%, особенно чистотой по меньшей мере 98% (% даны в расчете на массу).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I, (или его фармацевтически приемлемую соль) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и возможно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного организма хозяина и природы и тяжести состояний, при которых вводят активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть удобным образом представлены в стандартной лекарственной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике соединения, представленные формулой I, или их пролекарство или метаболит или фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению, могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами приготовления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желательной для введения, например, пероральной или парентеральной (в том числе внутривенной). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, гранул, раствора, суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В дополнение к обычным лекарственным формам, изложенным выше, соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль, также можно вводить с помощью средств контролируемого высвобождения и/или устройств доставки. Композиции могут быть приготовлены любым из способов, используемых в фармации. Обычно такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими. Затем продукту можно придать желаемую форму.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему 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 другими терапевтически активными соединениями.

Используемый фармацевтический носитель может быть, например, твердым, жидким или газообразным. Примеры твердых носителей включают носители, такие как лактоза, сульфат кальция, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеарат магния и стеариновая кислота. Примеры жидких носителей включают сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Примеры газообразных

носителей включают, например, диоксид углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую удобную фармацевтическую среду. Например, вода, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, красители и т.п. могут быть использованы для образования жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., могут быть использованы для образования твердых препаратов для перорального применения, таких как порошки, капсулы и таблетки. Благодаря простоте их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными лекарственными формами, в которых используют твердые фармацевтические носители. Необязательно, на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными методами.

Таблетка, содержащая композицию по настоящему изобретению, может быть приготовлена прессованием или формованием, возможно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами или адьювантами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием на подходящем оборудовании активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены формованием на подходящем оборудовании смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая облатка или капсула предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента. Например, композиция, предназначенная для перорального введения человеку, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного агента, смешанного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95% от всей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от примерно 1 мг до примерно 2 г активного ингредиента, обычно 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 800 или 1000 мг.

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

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков для немедленного приготовления таких стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях конечная форма для инъекций должна быть стерильной и должна быть эффективно текучей, чтобы ее можно было вводить через шприц. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения; таким образом, предпочтительно следует предохранять от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или тому подобное. Кроме того, композиции могут быть в форме, подходящей для использования в устройствах трансдермального введения. Эти композиции могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой I данного изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли с помощью обычных способов обработки. Например, крем или мазь готовят путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с примерно 5-10 мас.% соединения с получением крема или мази желаемой консистенции.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть в форме, подходящей для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы смесь образовывала суппозитории со стандартной дозой. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории можно удобным образом формировать, сначала смешивая композицию с размягченным или расплавленным носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам носителя фармацевтические композиции, описанные выше, могут включать, при необходимости, один или более дополнительных ингредиентов носителя, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и тому подобное. Кроме того, могут быть включены другие адьюванты для придания композиции изотоничности крови предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение, описываемое формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены в форме порошка или жидкого концентрата.

Обычно уровни дозировки порядка от примерно 0,01 мг/кг до примерно 150 мг/кг массы тела в су-

тки являются полезными для лечения вышеуказанных состояний или, альтернативно, от примерно 0,5 мг до примерно 7 г на пациента в сутки. Например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, лимфому из мантийных клеток, множественную миелому, рак молочной железы, рак предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, глиобластому или рак легких можно эффективно лечить путем введения от примерно 0,01 до 50 мг соединения на килограмм массы тела в сутки или, альтернативно, от примерно 0,5 мг до примерно 3,5 г на пациента в сутки.

Однако следует понимать, что могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретный уровень дозы и режимы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, тяжесть и течение конкретного заболевания, подвергаемого терапии, предрасположенность субъекта к заболеванию и заключение лечащего врача.

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

Следующие ниже примеры представлены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и проценты являются массовыми, а все температуры указаны в градусах Цельсия, если явно не указано иное.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов. Было обнаружено, что соединения Примеров ингибируют активность PD-1/PD-L1 белок-белкового взаимодействия согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

Примеры

Ниже представлены экспериментальные методики для соединений по изобретению. Очистку путем препаративной ЖХМС открытого доступа для некоторых полученных соединений проводили на системах управляемого по массе фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, 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.

Описанные здесь соединения могут быть получены из коммерческих источников или синтезированы общепринятыми способами, как показано ниже, с использованием имеющихся в продаже исходных материалов и реагентов. Следующие сокращения использованы в примерах:

EA: этилацетат;

STAB: триацетоксиборгидрид натрия;

TBAI: йодид тетрабутиламмония;

DMF: диметилформамид;

THF: тетрагидрофуран;

TEA: триэтиламин;

TСХ: препаративная тонкослойная хроматография;

AcOH или HOAc: этановая кислота;

BSA: бычий сывороточный альбумин;

DCM: дихлорметан;

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

DMSO: диметилсульфоксид;

EtOAc: этилацетат;

ч: час или часы;

HTRF: гомогенная флуоресценция с разрешением по времени;

MeOH: метанол;

мин: минут;

PE: петролейный эфир;

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

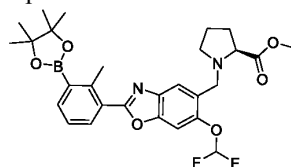
кт или КТ: комнатная температура;

ТВАІ: йодид тетрабутиламмония;
 THF: тетрагидрофуран;
 Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий;
 NBS: N-бромсукцинимид
 ВРО: бензоилпероксид
 ТСХ: препаративная тонкослойная хроматография.

Синтез промежуточных соединений.

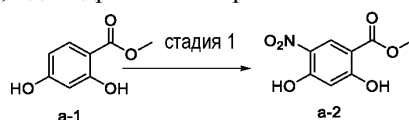
Пример А: синтез промежуточного соединения А.

Метил-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ш)фенил)бензо[d]оксазол-5-ш)метил)-L-пролинат



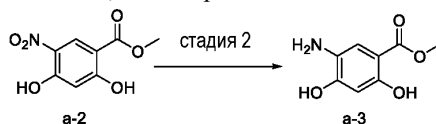
промежуточное соединение А

Стадия 1: получение метил-2,4-дигидрокси-5-нитробензоата



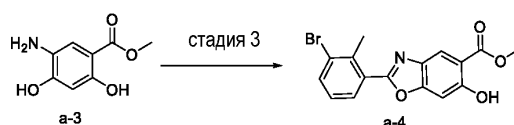
Метил-2,4-дигидроксибензоат (850 г) растворяли в смеси ледяной АсОН (3,6 л) и Ас₂О (900 мл). После охлаждения прозрачного раствора до 10°C (ледяная баня) добавляли в течение 1 ч смесь концентрированной ННО₃ (65%)(455 мл) в ледяной АсОН (500 мл). Светло-коричневый раствор оставляли нагреваться до 15-20°C и перемешивание продолжали в течение еще 1 ч. Реакционный раствор вливали в Н₂О (3 л). Осадок отфильтровывали и промывали небольшими количествами Н₂О. Затем этот неочищенный продукт вливали в MeOH (2 л) при перемешивании. Осадок отфильтровывали, промывали небольшими количествами MeOH, сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 480 г.

Стадия 2: получение метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата



Смесь соединения а-2 (77,1 г) и 10% Pd(OH)/С (11,5 г) в метаноле (2 л) перемешивали под давлением 1,1 атм водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем катализатор удаляли путем фильтрации, твердый осадок промывали метанолом (300 мл) и растворитель удаляли в вакууме. В результате получили 72 г 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-метилбензальдегида (32,5 г) в MeOH (1 л) перемешивали в течение 2,5 ч при 80°C. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К этой смеси добавляли DCM (500 мл) и затем добавляли DDQ (55,6 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водным раствором Na₂S₂O₃ и раствором NaHCO₃. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (PE:DCM 1/1) с получением 45 г метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

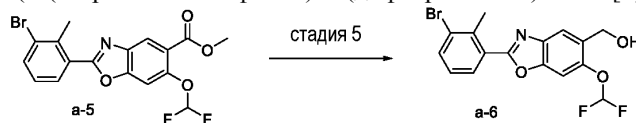
Стадия 4: получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилат (10,0 г), 2-бром-2,2-

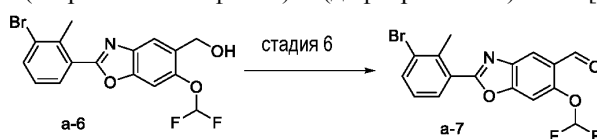
дифторацетат натрия (5,46 г), CS_2CO_3 (27,09 г), KI (4,59 г), TBAI (10,22 г) добавляли в DMF (200 мл). Эту смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором NaCl. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (PE:DCM 1/1) с получением 5 г метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-карбоксилата.

Стадия 5: получение (2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метанола



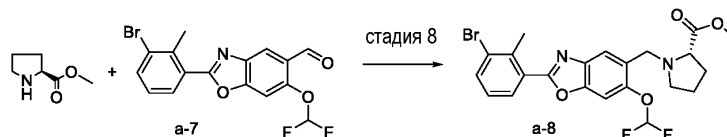
К раствору метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (1,30 г) в THF (50 мл) добавляли по каплям LiAlH_4 в THF (2,5M) при -10°C . Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч эту смесь гасили 1 мл H_2O и 1 мл 10% раствора NaOH, промывали 1M HCl, водой и рассолом. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. В результате получили (2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол в виде желтого твердого вещества (1,2 г).

Стадия 6: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-карбальдегида



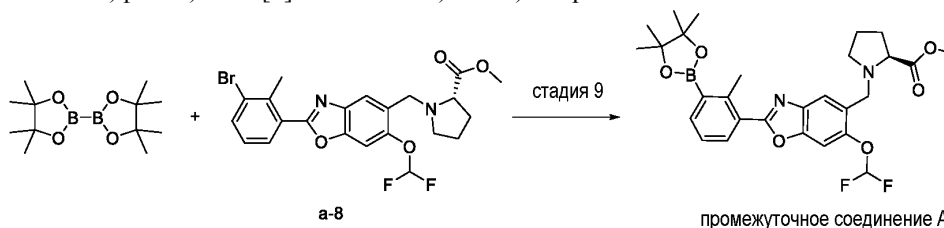
К раствору (2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (1,40 г) в безводном THF (15 мл) добавляли порциями реагент Десс-Мартина (2,39 г) при 10°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит. Твердые вещества промывали DCM и объединенные фильтраты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 5:1) с получением 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (1,27 г).

Стадия 7: получение метил-((2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Раствор 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (1,0 г), метил-L-пролина (1,7 г), HOAc (316 мг) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой смеси добавляли NaBH_3CN (498 мг), затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, разбавляли DCM и промывали H_2O и раствором NaCl. Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH 10:1) с получением 671 мг метил-((2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината в виде белого твердого вещества.

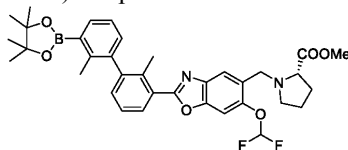
Стадия 8: Получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



К раствору метил-((2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината (680 мг) в 1,4-диоксане (16,0 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,20 г), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (100 мг) и KOAc (102 мг) под защитой N_2 . Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 ч. Ее разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали DCM (90 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 4:1 до 2:1) с получением метил-((6-(дифторметокси)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината (500 мг). ЖХ-МС (m/z): 543,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

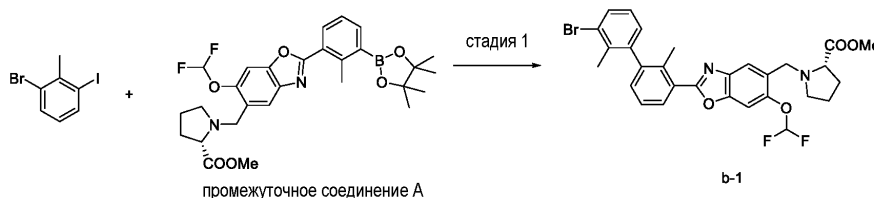
Пример В: синтез промежуточного соединения В.

Метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролинат



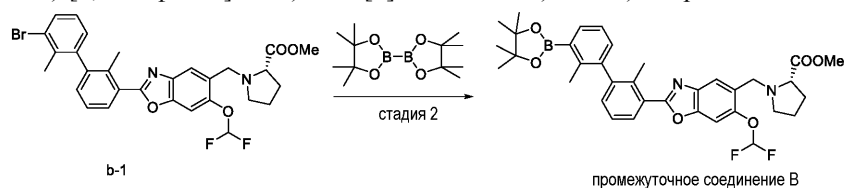
промежуточное соединение B

Стадия 1: получение метил-((2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



К раствору промежуточного соединения А (21,7 г) добавляли 1-бром-3-йод-2-метилбензол (9,0 г) в толуоле (150 мл), EtOH (30 мл), 10% Na₂CO₃ водн. (30 мл), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,0 г) под защитой N₂. Эту смесь оставляли перемешиваться при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл) 3 раза. Органические слои объединяли и промывали рассолом. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 10:1 до 4:1) с получением метил-((2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината (18,2 г) в виде коричневого масла.

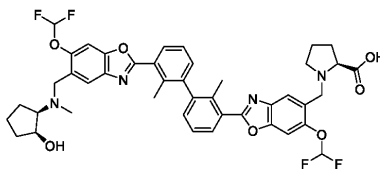
Стадия 2: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



К раствору соединения b-1 (18,2 г) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (12,4 г), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,0 г) и KOAc (9,9 г) под защитой N₂. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Ее разбавляли 300 мл воды и затем экстрагировали EtOAc (150 мл) три раза. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 10:1) с получением метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината (15,1 г) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (m/z): 633,9 (M+H)⁺.

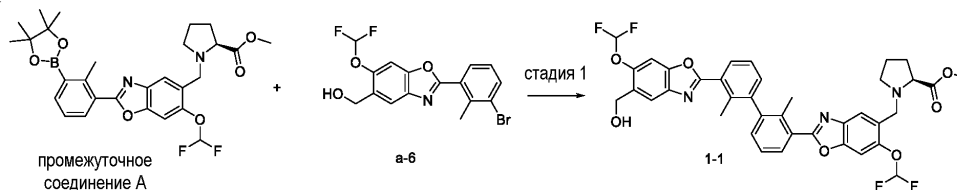
Пример 1: синтез соединения 1.

((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R, 2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-L-пролин



Соединение 1

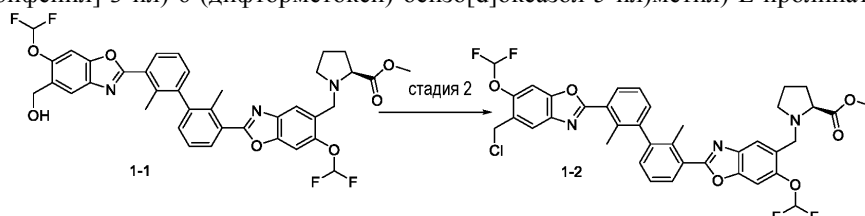
Стадия 1: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(гидроксициклопентил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



К смеси промежуточного соединения А (5 г) в 1,4-диоксане (80 мл)/H₂O (16 мл) добавляли соедине-

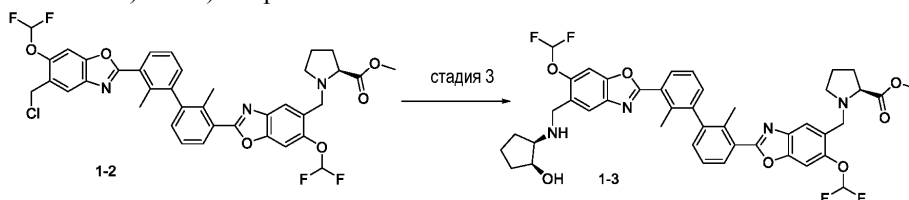
ние а-6 (3,9 г), K_2CO_3 (3,8 г) и $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (732 мг). Эту смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции эту смесь вливали в H_2O (300 мл) и экстрагировали DCM (100 мл) три раза. Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением остатка. Этот остаток дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением соединения 1-1 (3,7 г).

Стадия 2: получение метил-((2-(3'-(5-(хлорметил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



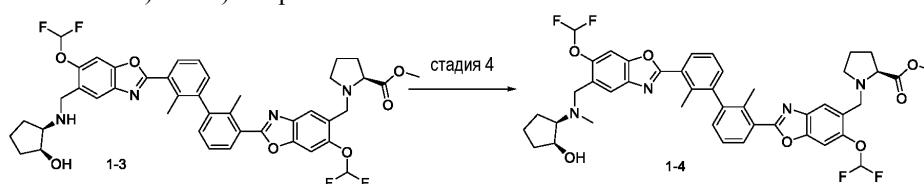
Соединение 1-1 (1,5 г) растворяли в DCM (20 мл). Добавляли по каплям $SOCl_2$ (495 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получили 1,56 г соединения 1-2 (неочищенного).

Стадия 3: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R, 2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



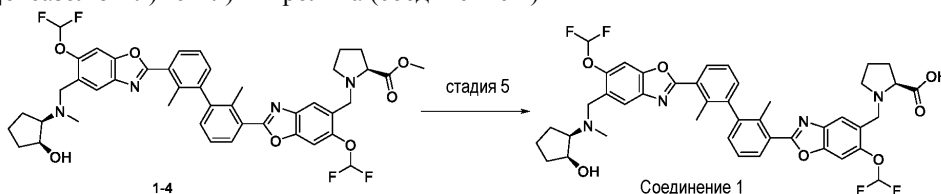
Смесь соединения 1-2 (300 мг), (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола (168 мг), K_2CO_3 (283 мг), KI (68 мг) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при $50^\circ C$ в течение 1,5 ч. После почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции реакционный раствор вливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл) три раза. Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (DCM/MeOH) с получением соединения 1-3 (240 мг).

Стадия 4: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Смесь соединения 1-3 (240 мг), $HCHO$ (45 мг), CH_3COOH (36 мг) в MeOH (5 мл)/DCM (5 мл) перемешивали при $30^\circ C$ в течение 30 мин, затем добавляли $NaBH_3CN$ (57 мг) и продолжали перемешивать до почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции. Реакционный раствор вливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл) три раза. Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (DCM/MeOH) с получением соединения 1-4 (200 мг).

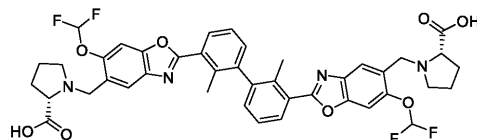
Стадия 5: получение ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (соединение 1)



Соединение 1-4 (200 мг) и LiOH (51 мг) растворяли в смеси THF (8 мл)/H₂O (2 мл) и перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Реакционный раствор вливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали DCM (10 мл)/MeOH (5 мл) три раза. Органические слои объединяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате получили 160 мг ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (соединение 1). ЖХ-МС (m/z): 803,3 (M+H)⁺.

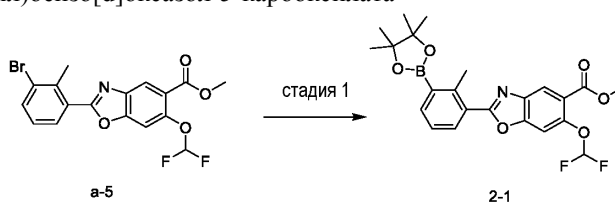
Пример 2: синтез соединения 2.

(2'S)-(((2,2'-Диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2,5-диил)бис(метилен))ди-L-пролин



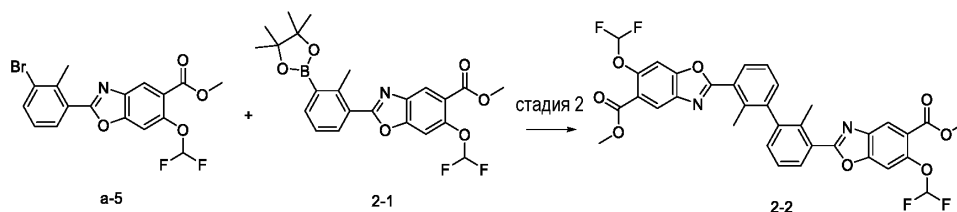
Соединение 2

Стадия 1: получение метил-6-(дифторметокси)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



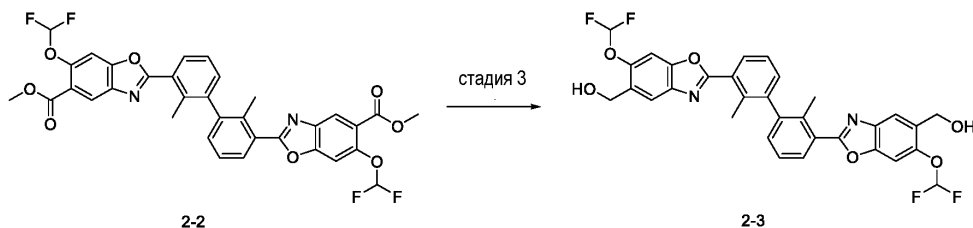
К раствору соединения a-5 (880 мг) в 1,4-диоксане (16,0 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,80 г), Pd(dppf)Cl₂·DCM (150 мг) и KOAc (130 мг). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 ч. Ее разбавляли 30 мл воды и затем экстрагировали DCM (90 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Этот остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 4:1 до 2:1) с получением соединения 2-1 (600 мг).

Стадия 2: получение диметил-2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата)



Смесь соединения 2-1 (8 г), соединения a-5 (8,95 г), K₂CO₃ (5,25 г) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,65 г) в 1,4-диоксане (160 мл)/H₂O (16 мл) откачивали и снова заполняли три раза с использованием азота. Эту смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. В эту реакционную смесь добавляли 200 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл) и затем сушили над Na₂SO₄. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением остатка. Этот остаток очищали посредством колоночной хроматографии (EA) с получением соединения 2-2 (6,3 г).

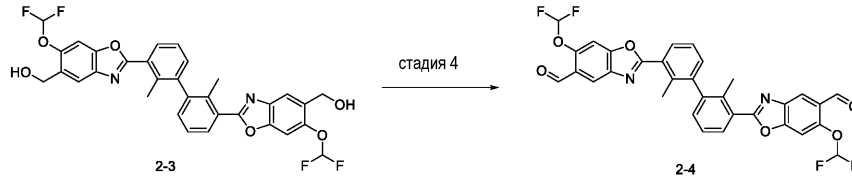
Стадия 3: получение ((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил) бис (6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил)диметанола



LiAlH₄ (2,5M) добавляли по каплям к раствору соединения 2-2 (6,3 г) в THF (150 мл) при 0°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили H₂O при 0°C. Эту смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 2-3 (5,7 г).

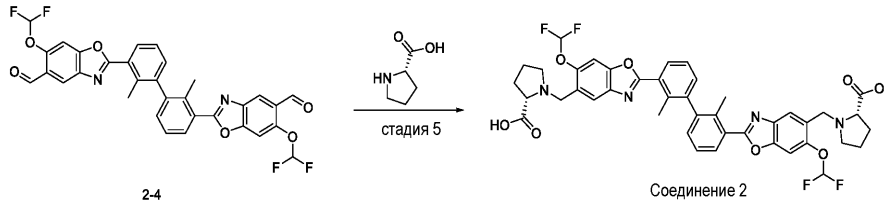
Стадия 4: получение 2,2'-(2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-

(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида



Реагент Десс-Мартина (11,95 г) добавляли к раствору соединения 2-3 (5,70 г) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 и Na_2SO_3 и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 2-4 (5,5 г).

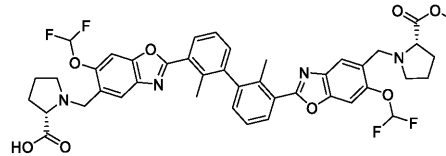
Стадия 5: получение (2'S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил)бис(метилен))ди-L-пролина (соединение 2)



Смесь соединения 2-4 (4 г), L-пролина (4,58 г) и AcOH (0,82 г) в MeOH (100 мл) перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси добавляли NaBH_3CN и смесь перемешивали в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляли 200 мл H_2O и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH 10:1) с получением 2,56 г (2'S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил)бис(метилен))ди-L-пролина (соединение 2). ЖХ-МС (m/z): 803,3 ($M+H$)⁺.

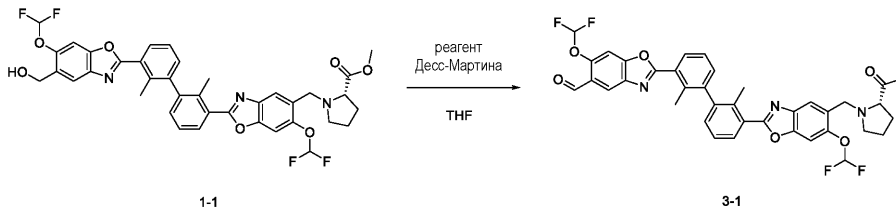
Пример 3: синтез соединения 3.

((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



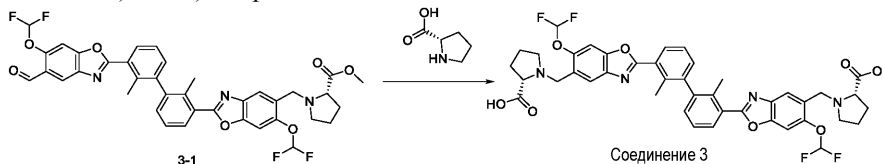
Соединение 3

Стадия 1: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



Реагент Десс-Мартина (11,79 г) добавляли порциями к раствору соединения 1-1 (10,00 г) в THF (200 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь гасили Na_2SO_3 и водным раствором бикарбоната натрия. Эту реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 3-1 (9,50 г).

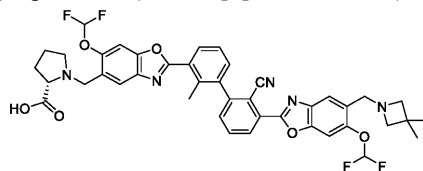
Стадия 2: получение ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Смесь соединения 3-1 (5,90 г), L-пролина (2,85 г) и AcOH (0,51 г) в MeOH (60 мл) перемешивали в течение 30 мин. Затем к этой смеси добавляли NaBH_3CN (1,55 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. К этой реакционной смеси добавляли 100 мл H_2O и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Этот остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH 10:1) с получением ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метокси-карбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (3,6 г). ЖХ-МС (m/z): 817,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 4: синтез соединения 4.

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



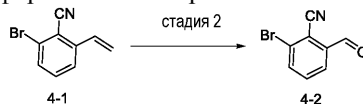
Соединение 4

Стадия 1: получение 2-бром-6-винилбензонитрила



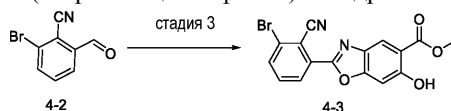
Смесь 2-бром-6-йодбензонитрила (10 г), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (5 г), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,5 г) и карбоната калия (13,4 г) в 1,4-диоксане (100 мл)/ H_2O (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционный раствор вливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл \times 3). Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением соединения 4-1 (5 г).

Стадия 2: получение 2-бром-6-формилбензонитрила



Смесь соединения 4-1 (1 г) и периодата натрия (3,67 г) в THF (20 мл)/ H_2O (6 мл) перемешивали на ледяной бане, затем добавляли осмат калия (20 мг) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в H_2O (150 мл) и экстрагировали EA (100 мл) два раза, органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-2 (800 мг).

Стадия 3: получение метил-2-(3-бром-2-цианофенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Смесь соединения 4-2 (1 г) и метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата (870 мг) в MeOH (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч, затем эту реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в дихлорметане. К этому раствору добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (1,3 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт суспендировали в метаноле, раствор фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г).

Стадия 4: получение метил-2-(3-бром-2-цианофенил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Хлордифторацетат натрия (850 мг), карбонат цезия (2,62 г) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(3-бром-2-цианофенил)-6-гидроксибензо[d]оксазол-5-карбоксилата (1 г) в DMF (20 мл)/ H_2O (0,6 мл), реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем эту смесь вливали в H_2O

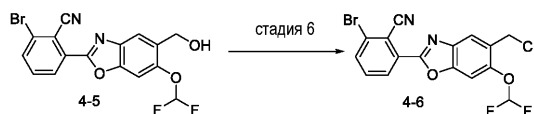
(100 мл) и экстрагировали EA (80 мл) два раза. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения 4-4 (800 мг).

Стадия 5: получение 2-бром-6-(6-(дифторметокси)-5-(гидроксиметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)бензонитрила



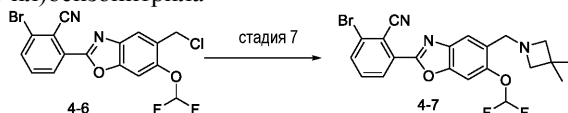
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере А, с использованием соединения 4-4 вместо соединения а-4. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-5.

Стадия 6: Получение 2-бром-6-(5-(хлорметил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)бензонитрила



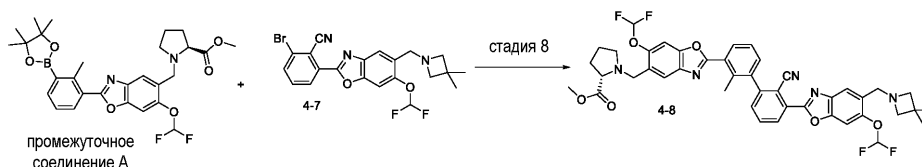
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 4-5 вместо соединения 1-1. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: получение 2-бром-6-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)бензонитрила



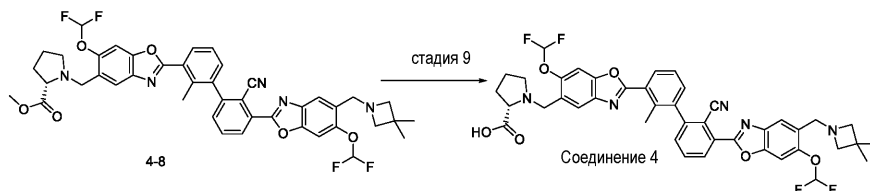
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 4-6 вместо соединения 1-2 и с использованием 3,3-диметилазетидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (PE/EA) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг).

Стадия 8: получение метил-((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 4-7 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

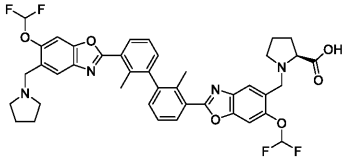
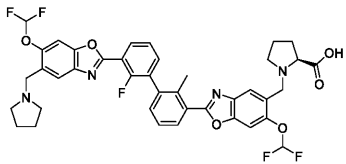
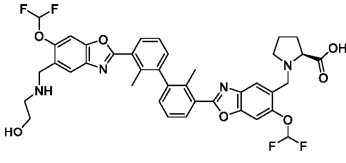
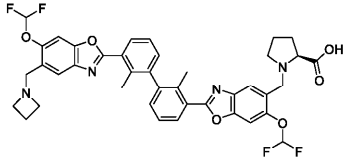
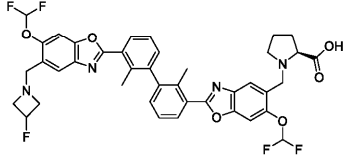
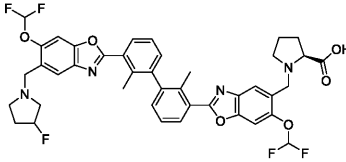
Стадия 9: получение ((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 4-8 вместо соединения 1-4. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 784,3 (M+H)⁺.

Соединения табл. 1 получали аналогично соединениям примеров 1-4 с использованием других исходных материалов и подходящих реагентов.

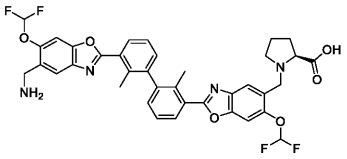
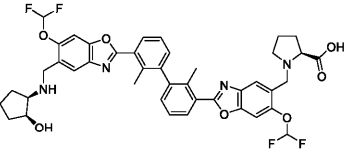
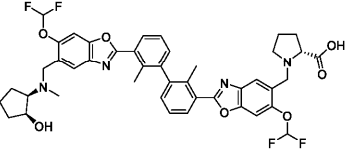
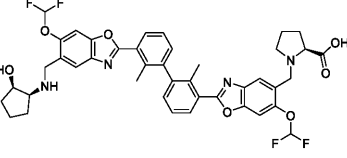
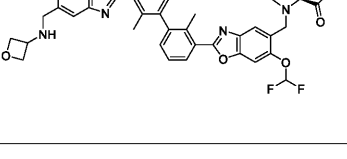
Таблица 1

No. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
5	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		759,3
6	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		763,3
7	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		749,3
8	((2-(3'-(5-(азетидин-1-илметил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		744,3
9	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-фторазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		763,3
10	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-фторпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-		777,3

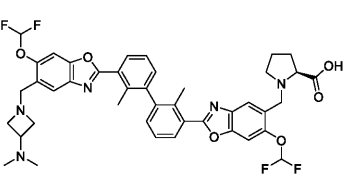
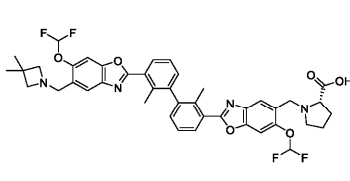
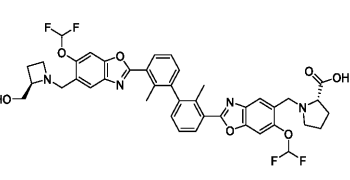
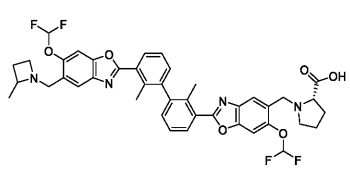
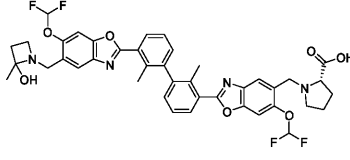
	пролин		
11	((2-(3'-(5-(((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		802,3
12	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
13	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(морфолинометил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
14	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3

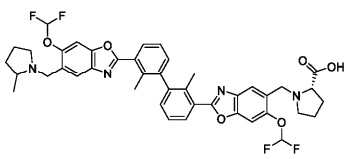
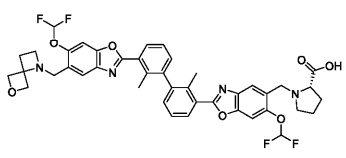
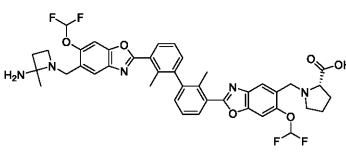
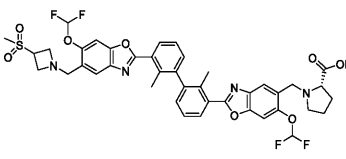
15	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((метиламино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		719,2
16	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((диметиламино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		733,3
17	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		763,3
18	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		795,3
19	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)-		802,3

	бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		
20	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-(3- гидроксиазетидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		761,3
21	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5- (этиламино)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		733,3
22	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((3,3,3- трифтор-2-гидроксипропил)- амино)метил)бензо[d]оксазол-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		817,2
23	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((3,4- диметилпиперазин-1-ил)- метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		802,3

24	((2-(3'-(5-(аминометил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		705,2
25	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
26	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		803,3
27	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
28	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(оксетан-3-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-		761,3

	ил)метил)-L-пролин		
29	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
30	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((метил((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		803,3
31	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
32	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((2-(метилсульфонил)этил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		811,2

33	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		788,3
34	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
35	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
36	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		759,3
37	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-		775,3

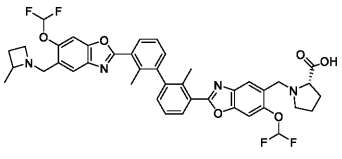
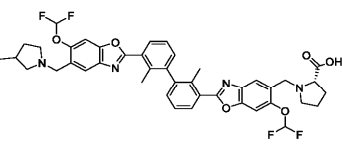
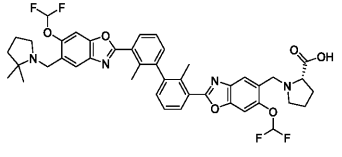
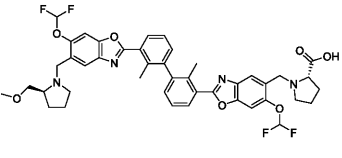
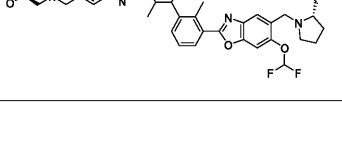
	диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		
38	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
39	((2-(3'-(5-((6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		787,3
40	((2-(3'-(5-((2-амино-2-метилазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		774,3
41	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		823,2

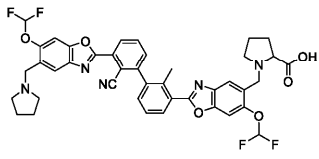
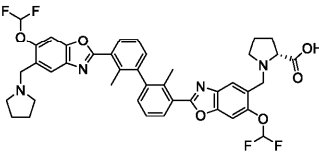
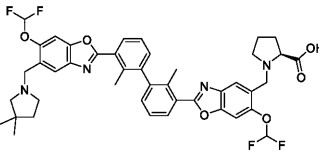
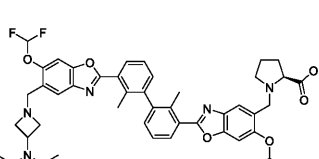
42	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((R)-2-этилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
43	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
44	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
45	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-((метиламино)метил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		788,3
46	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-оксоазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-		759,2

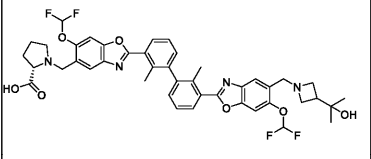
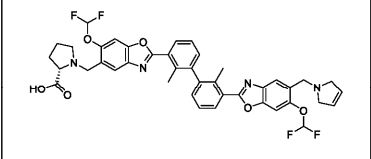
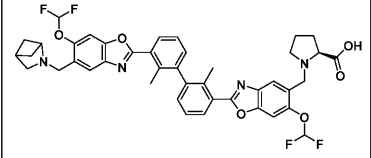
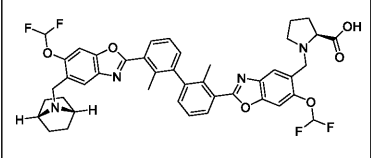
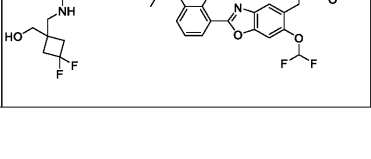
	диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		
47	((2-(3'-(5-((2-окса-6- азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-метил)- 6-(дифторметокси)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол- 5-ил)метил)-L-пролин		787,3
48	((2-(3'-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан- 2-ил)метил)-6-(дифторметокси)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол- 5-ил)метил)-L-пролин		785,3
49	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5- (гексагидроциклопента- [с]пиррол-2(1H)-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		799,3
50	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5- (гексагидропирроло[3,4- с]пиррол-2(1H)-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		800,3

51	((2-(3'-(5-((2,7- диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)- метил)-6-(дифторметокси)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол- 5-ил)метил)-L-пролин		814,3
52	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((3- (пропиламино)пропил)амино)- метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		804,3
53	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((метил(3- (пропиламино)пропил)амино)- метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		818,4
54	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((2,2- диоксидо-2-тиа-6- азаспиро[3.3]гептан-6-ил)- метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		835,2
55	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((тетрагидро- 1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-		801,3

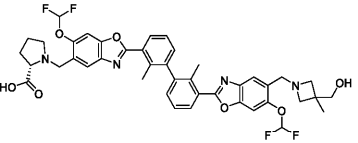
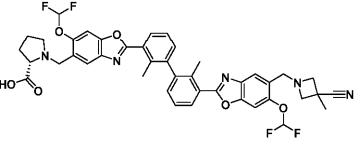
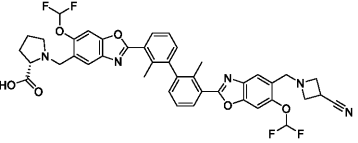
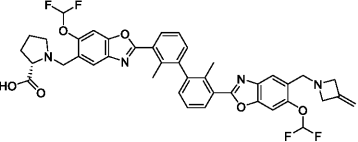
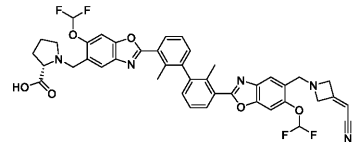
	ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)- 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		
56	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-((3- метилазетидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		759,3
57	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-(((1R,2R)-2- гидроксициклопентил)(метил)- амино)метил)бензо[d]оксазол-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		803,3
58	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-(((3-((2- гидроксиэтил)амино)пропил)- амино)метил)бензо[d]оксазол-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		806,3
59	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6- (дифторметокси)-5-(((2- (диметиламино)этил)(метил)- амино)метил)бензо[d]оксазол-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)- L-пролин		790,3

60	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		759,3
61	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
62	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2,2-диметилпирролидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		787,3
63	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		803,3
64	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-амино)метил)бензо[d]оксазол-2-		789,3

	ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		
65	((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)пролин		770,3
66	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		759,3
67	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилпирролидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		787,3
68	((2-(3'-(5-((3-(диэтиламино)-азетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		816,3

69	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		803,3
70	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		757,3
71	((2-(3'-(5-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		771,3
72	((2-(3'-(5-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		785,3
73	((2-(3'-(5-(((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-метил)амино)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-		839,3

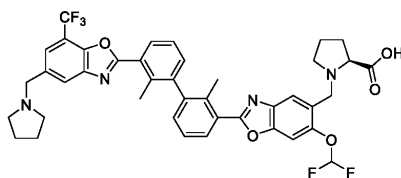
	2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		
74	((2-(3'-(5-((5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		771,3
75	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-оксо-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		813,3
76	((2-(3'-(5-((1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		807,3
77	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		803,3

78	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
79	((2-(3'-(5-((3-циано-3-метилазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		784,3
80	((2-(3'-(5-((3-цианоазетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		770,3
81	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(3-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		757,3
82	((2-(3'-(5-((3-цианометилен)азетидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-		782,3

	диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		
83	((2-(2,2'-дициано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		795,3
85	(R)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пирролидин-3-карбоновая кислота		773,3
86	(S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пирролидин-3-карбоновая кислота		773,3
87	((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		784,3
317	((2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		693,3

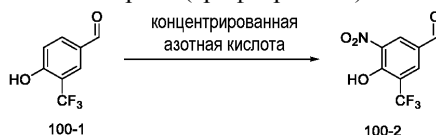
Пример 100: синтез соединения 100.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролин



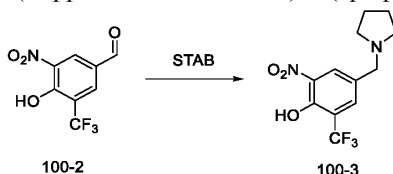
Соединение 100

Стадия 1: получение 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида



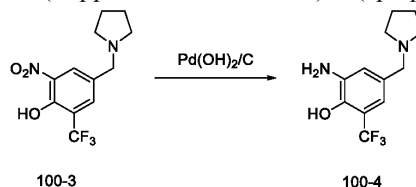
4-Гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегид (1 г) растворяли в концентрированной H_2SO_4 (10 мл). После охлаждения смеси до $5^\circ C$ (ледяная баня), добавляли по каплям концентрированную HNO_3 (65%) (612 мг) и эту смесь перемешивали еще 30 мин. После почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции смесь вливали в ледяную воду (30 мл), очищали путем фильтрации. В результате получили соединение 100-2 (1 г).

Стадия 2: получение 2-нитро-4-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)-фенола



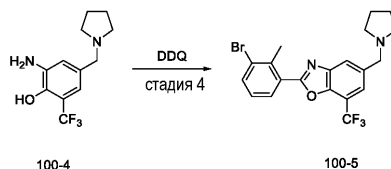
Смесь соединения 100-2 (500 мг), пирролидина (454 мг), CH_3COOH (255 мг) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при $30^\circ C$, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,35 г) и продолжали перемешивание. После почти полного израсходования исходного материала и остановки реакции этот реакционный раствор вливали в H_2O (30 мл), экстрагировали DCM (15 мл) три раза, рассолом и сушили с использованием безводного Na_2SO_4 . Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (DCM/MeOH 20:1) с получением соединения 100-3 (420 мг).

Стадия 3: получение 2-амино-4-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)-фенола



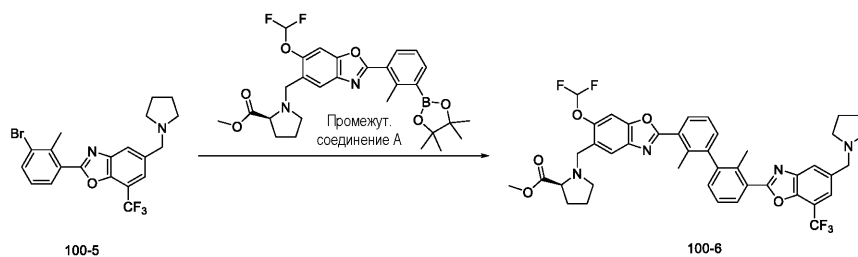
Смесь соединения 100-3 (420 мг) и 10% $Pd(OH)_2/C$ (150 мг) в метаноле (10 мл) перемешивали под давлением 1,1 атм водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем катализатор удаляли путем фильтрации, твердый осадок промывали метанолом (300 мл) и растворитель удаляли в вакууме. В результате получили 300 мг соединения 100-4.

Стадия 4: получение 2-(3-бром-2-метил-фенил)-5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)-1,3-бензоксазола



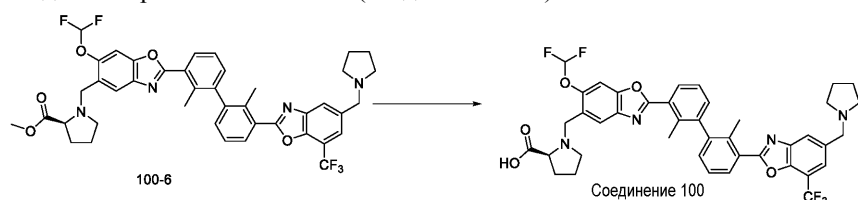
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере А, с использованием соединения 100-4 вместо соединения а-3. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: получение метил-(2S)-1-[[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-[5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ш]фенил]-фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксилата



Промежуточное соединение А (345,72 мг), соединение 100-5 (280 мг), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (53 мг) и карбонат калия (88,10 мг), растворенные в 1,4-диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл), перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере N₂. Реакционный раствор вливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл) три раза. Органические слои промывали раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением соединения 100-6 (300 мг).

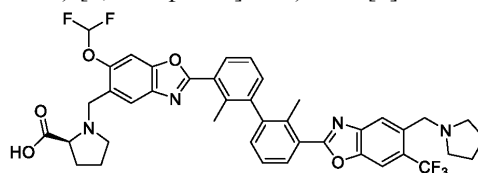
Стадия 6: получение (2S)-1-[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-[5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]фенил]фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 100)



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 100-6 вместо соединения 1-4. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. В результате получили (2S)-1-[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-[5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]фенил]фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоновую кислоту (соединение 100). ЖХ-МС (m/z): 761,3 (M+H)⁺.

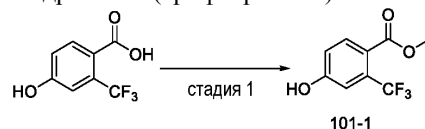
Пример 101: синтез соединения 101.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ш)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролин



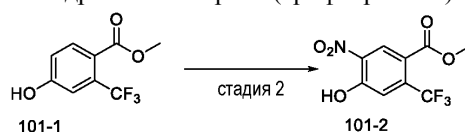
Соединение 101

Стадия 1: получение метил-4-гидрокси-2-(трифторметил)бензоата



Для получения метил-4-гидрокси-2-(трифторметил)бензоата к раствору 4-гидрокси-2-(трифторметил)бензойной кислоты (18,0 г) в метаноле (300 мл) добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали при дефлегмации в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры к этой реакционной смеси добавляли воду (200 мл), метанол отгоняли при пониженном давлении и эту смесь экстрагировали дважды этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получили указанное в заголовке соединение (18 г).

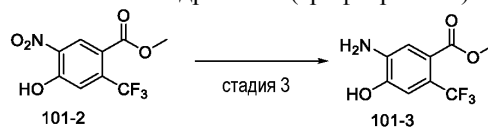
Стадия 2: получение метил-4-гидрокси-5-нитро-2-(трифторметил)бензоата



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 100, с использованием соединения 101-1 вместо соединения 100-1. Неочищенный продукт

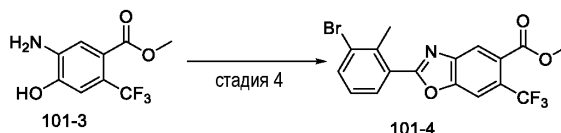
очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: получение метил-5-амино-4-гидрокси-2-(трифторметил)бензоата



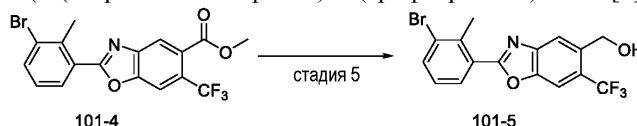
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере 100, с использованием соединения 101-2 вместо соединения 100-3. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-5-карбоксилата



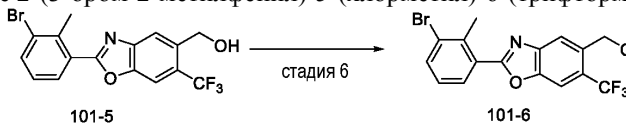
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере А, с использованием соединения 101-3 вместо соединения а-3. Неочищенный продукт суспендировали в метаноле, фильтровали и сушили в вакуумной печи. Получили указанное в заголовке соединение.

Стадия 5: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метанола



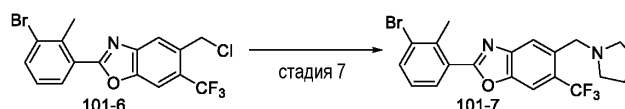
Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 5 в примере А, с использованием соединения 101-4 вместо соединения а-5. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получили указанное в заголовке соединение.

Стадия 6: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(хлорметил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазола



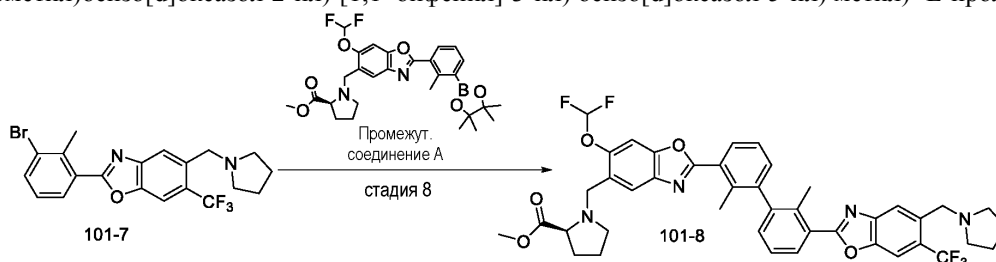
Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому как Заявка 202192030 73 Уточненное описание изобретения описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 101-5 вместо соединения 1-1. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил) бензо[d]оксазола



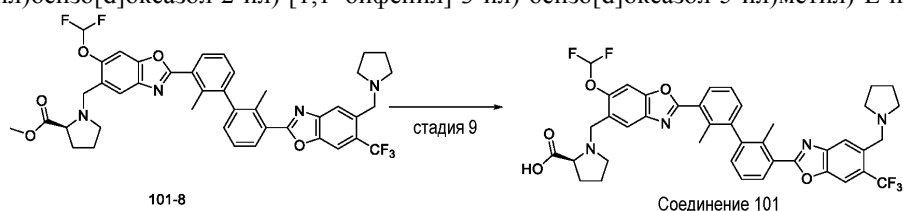
Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 101-6 вместо соединения 1-2 и с использованием пирролидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (РЕ/ЕА) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) -L-пролината



Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 101-7 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

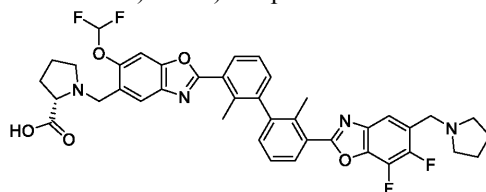
Стадия 9: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



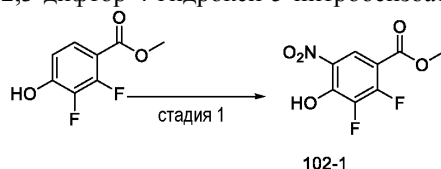
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 101-8 вместо соединения 1-4. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 761,3 (M+H)⁺.

Пример 102: синтез соединения 102.

((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин

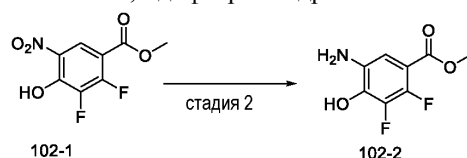


Стадия 1: получение метил-2,3-дифтор-4-гидрокси-5-нитробензоата



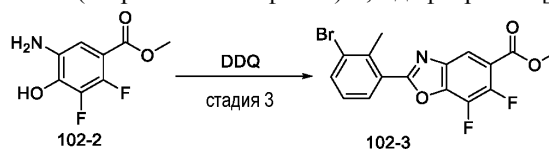
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере А, с использованием метил-2,3-дифтор-4-гидроксибензоата вместо соединения а-1. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: получение метил-5-амино-2,3-дифтор-4-гидроксибензоата



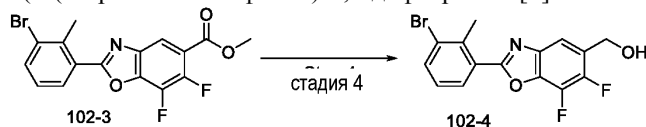
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере А, с использованием соединения 102-1 вместо соединения а-2. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получили указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6,7-дифторбензо[d]оксазол-5-карбоксилата



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере А, с использованием соединения 102-2 вместо соединения а-3. Неочищенный продукт растворяли в метаноле, фильтровали и сушили в вакуумной печи. Получили указанное в заголовке соединение.

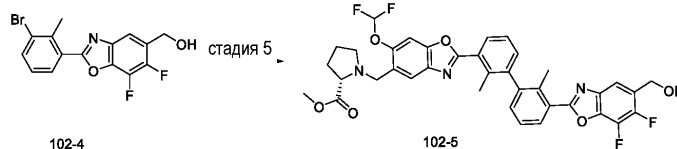
Стадия 4: получение (2-(3-бром-2-метилфенил)-6,7-дифторбензо[d]оксазол-5-ил)метанола



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере А, с использованием соединения 102-3 вместо соединения а-5. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получили указанное в заголовке соединение.

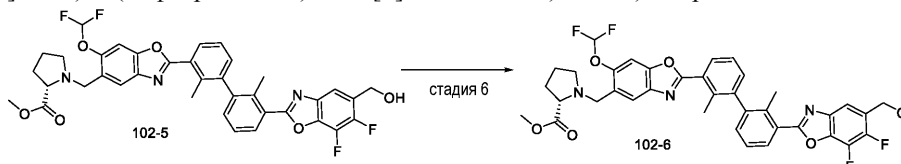
Стадия 5: получение метил-((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-

диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



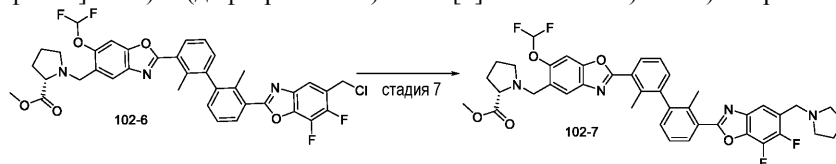
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 102-4 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: получение метил-((2-(3'-(5-(хлорметил)-6,7-дифторбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



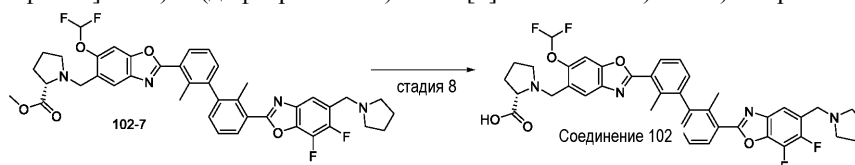
Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 102-5 вместо соединения 1-1. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: получение метил-((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 102-6 вместо соединения 1-2 и с использованием пирролидина вместо (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (PE/EA) с получением указанного в заголовке соединения.

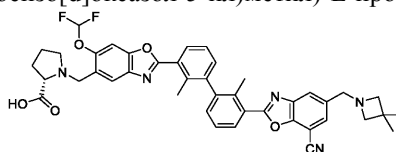
Стадия 8: получение ((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 102-7 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 729,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.21 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.40 (t, J=71,9 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.45 (d, J=4,0 Гц, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.08-1.76 (m, 8H).

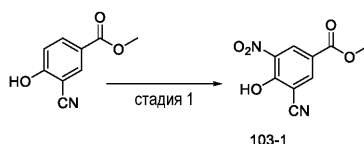
Пример 103: синтез соединения 103.

((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



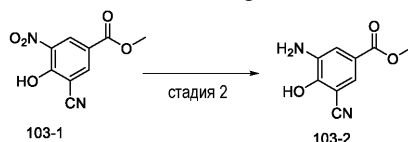
Соединение 103

Стадия 1: получение метил-3-циано-4-гидрокси-5-нитробензоата



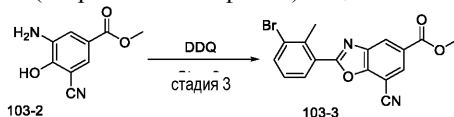
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере А, с использованием метил-3-циано-4-гидроксибензоата вместо соединения а-1. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получили указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: получение метил-3-амино-5-циано-4-гидроксибензоата



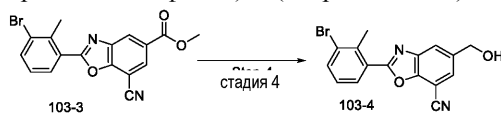
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере А, с использованием соединения 103-1 вместо соединения а-2. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получили указанное в заголовке соединение.

Стадия 3: получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-карбоксилата



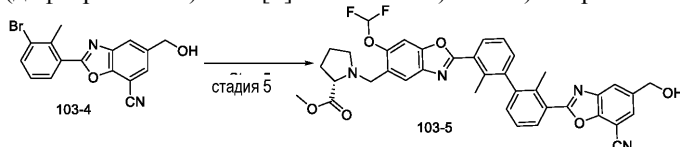
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере А, с использованием соединения 103-2 вместо соединения а-3. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)-бензо[d]оксазол-7-карбонитрила



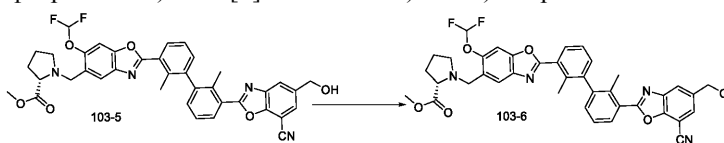
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере А, с использованием соединения 103-3 вместо соединения а-5. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: получение метил-((2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 103-4 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: получение метил-((2-(3'-(5-(хлорметил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



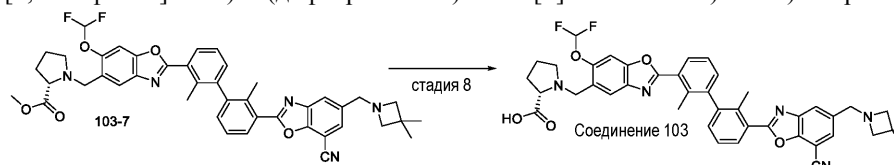
Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 103-5 вместо соединения 1-1. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: получение метил-((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 103-6 вместо соединения 1-2 и с использованием 3,3-диметилазетидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля (PE/EA) с получением указанного в заголовке соединения.

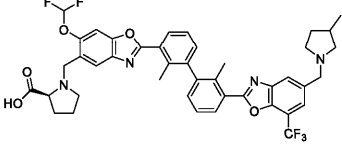
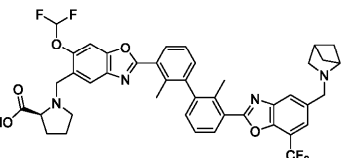
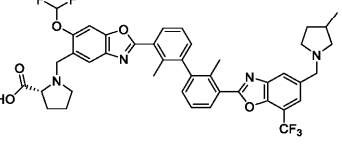
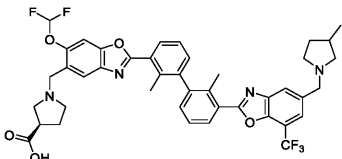
Стадия 8: получение ((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина

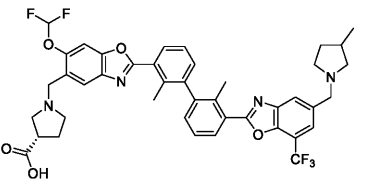
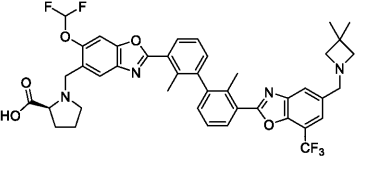
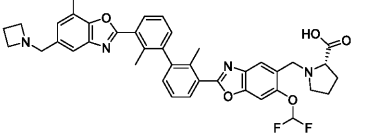
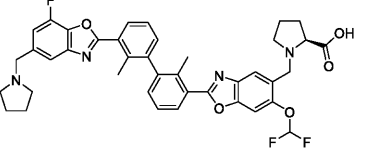
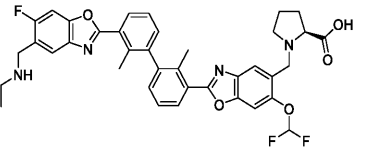


Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 103-7 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт дополнительно очищали с использованием колонки силикагеля с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 732,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 8.20 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J=71,9 Гц, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.36 (dd, J=9,1, 5,4 Гц, 1H), 3.07 (td, J=9,4, 8,4, 3,3 Гц, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.56 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2.44 (d, 6H, J=2,5 Гц), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.20 (s, 6H).

Соединения табл. 2 получали аналогично соединениям Примеров 100-103 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

Таблица 2

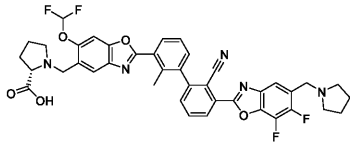
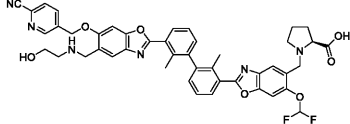
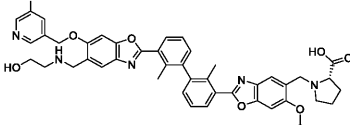
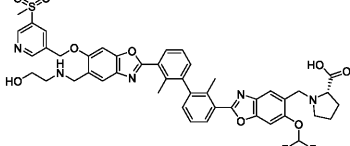
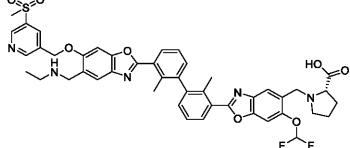
№. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
88	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
89	(2-(3'-(5-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)метил)-7-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
90	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		775,3
91	(3R)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота		775,3

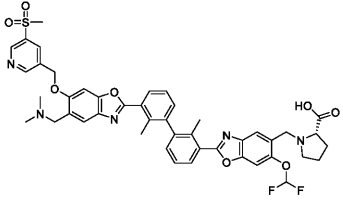
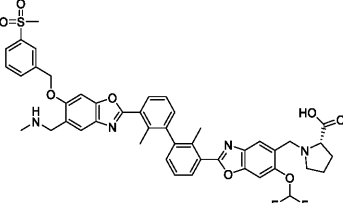
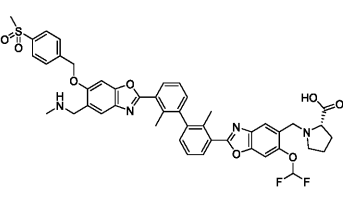
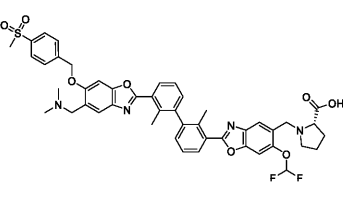
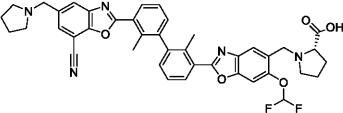
92	(3S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((3-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота		775,3
93	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
94	((2-(3'-(5-(азетидин-1-илметил)-7-метилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		693,3
95	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(7-фтор-5-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		711,3
96	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((этиламино)метил)-6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		685,3

97	((2-(3'-(6-хлор-5-((этиламино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		701,2
312	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		707,3
313	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		693,3
104	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(2-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		709,3
105	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		709,3
106	((2-(3'-(5-(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		721,3

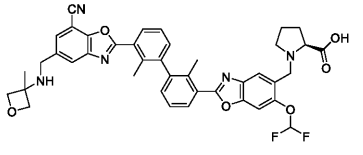
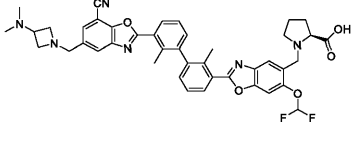
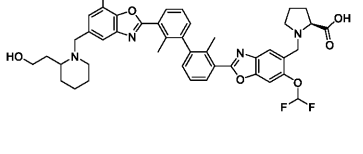
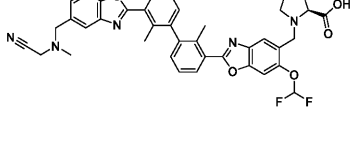
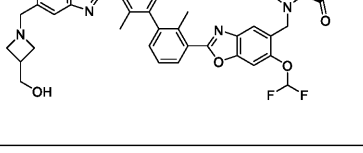
107	((2-(3'-(5-((1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		719,3
108	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		693,3
109	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		707,3
110	((2-(2'-хлор-3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		727,3
111	((2-(2'-хлор-3'-(6-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		727,3
112	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-ил)метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		694,3

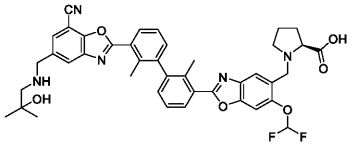
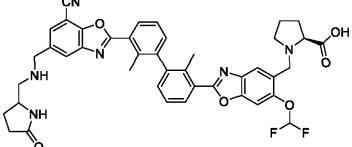
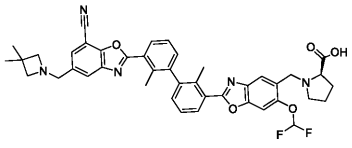
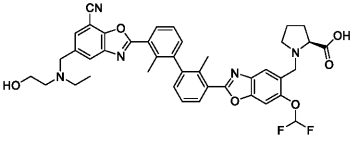
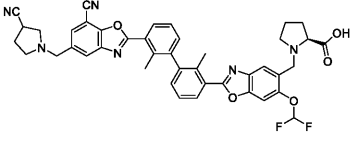
113	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		708,3
114	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)-метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		708,3
115	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-амино)метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		737,3
116	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-метил)оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		723,3
117	((2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метокси-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		745,3

118	((2-(2'-циано-3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		740,2
119	((2-(3'-(6-((6-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		815,3
120	((2-(3'-(6-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		815,3
121	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		868,3
122	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((этиламино)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		852,3

123	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((диметиламино)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)метокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		852,3
124	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((метиламино)метил)-6-(3-(метилсульфонил)бензил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		837,3
125	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((метиламино)метил)-6-(4-(метилсульфонил)бензил)окси)бензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		837,3
126	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((диметиламино)метил)-6-(4-(метилсульфонил)бензил)окси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		851,3
127	((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		718,3

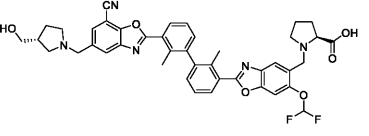
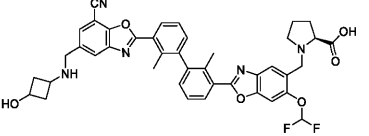
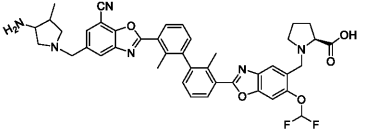
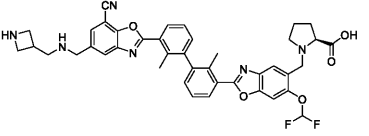
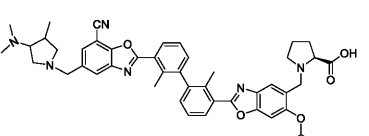
128	((2-(2-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		784,3
129	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		748,3
130	((2-(3'-(7-циано-5-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		732,3
131	((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		732,3
132	((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		732,3

133	((2-(3'-(7-циано-5-((3-метилоксетан-3-ил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		734,3
134	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		747,3
135	((2-(3'-(7-циано-5-((2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		776,3
136	((2-(3'-(7-циано-5-(((цианометил)(метил)амино)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		717,3
137	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		734,3

138	((2-(3'-(7-циано-5-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		736,3
139	((2-(3'-(7-циано-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		761,3
140	((2-(3'-(7-циано-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		732,3
141	((2-(3'-(7-циано-5-((этил(2-гидроксиэтил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		736,3
142	((2-(3'-(7-циано-5-((3-цианопирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		743,3

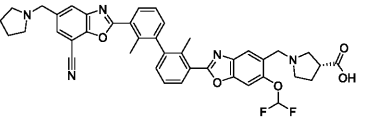
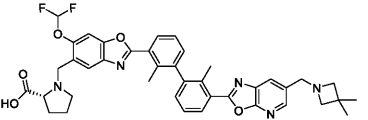
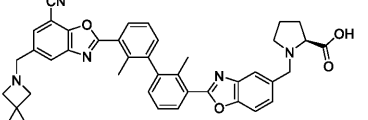
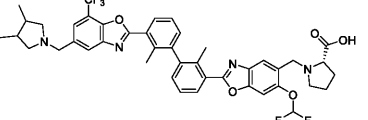
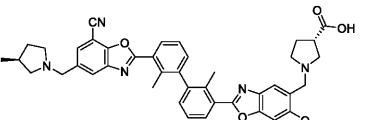
143	((2-(3'-(7-циано-5-((3-цианопирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		743,3
144	((2-(3'-(7-циано-5-((3-этинил-3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		744,3
145	((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		718,3
146	((2-(3'-(7-циано-5-((7-оксо-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
147	((2-(3'-(5-((бис(1-гидрокси-пропан-2-ил)амино)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		780,3
148	((2-(3'-(7-циано-5-((3-морфолиноазетидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3

149	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(метил(оксетан-3-ил)амино)-азетидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
150	((2-(3'-(7-циано-5-((3-гидрокси-3-метил-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		789,3
151	((2-(3'-(7-циано-5-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		773,3
152	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(диметиламино)метил)-пирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3
153	((2-(3'-(7-циано-5-((1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		780,3

154	((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		748,3
155	((2-(3'-(7-циано-5-(((3-гидроксициклобутил)амино)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		734,3
156	((2-(3'-(5-((3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)метил)-7-циано)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		747,3
157	((2-(3'-(5-((азетидин-3-ил)метил)амино)метил)-7-циано)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		733,3
158	((2-(3'-(7-циано-5-((3-(диметиламино)-4-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		775,3

159	((2-(3'-(7-циано-5-((3- ((диметиламино)метил)-3- метилазетидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил- [1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-L-пролин		775,3
160	((2-(3'-(7-циано-5-(((1-метил-1H- имидазол-4-ил)метил)- амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)- 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-L-пролин		758,3
161	((2-(3'-(5-((3-(аминометил)-3- метилазетидин-1-ил)метил)-7- цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-L-пролин		747,3
162	((2-(3'-(7-циано-5-((3- фторпирролидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил- [1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-L-пролин		736,3
163	((2-(3'-(7-циано-5-((3- фторпирролидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил- [1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-D-пролин		736,3

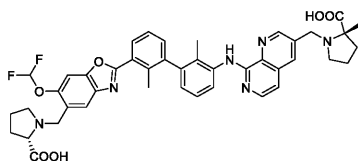
164	((2-(3'-(7-циано-5-((3,4-дифторпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		754,3
165	((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-цианопирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		743,3
166	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		779,3
167	((2-(3'-(7-циано-5-((3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		750,3
168	((2-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил)-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		750,3

169	(R)-1-((2-(3'-(7-циано-5- (пирролидин-1-илметил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил- [1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)бензо[d]оксазол-5- ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота		718,3
170	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-((3,3- диметилазетидин-1-ил)- метил)оксазол[5,4-b]пиридин-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D- пролин		708,3
318	((2-(3'-(7-циано-5-((3,3- диметилазетидин-1-ил)метил)- бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил- [1,1'-бифенил]-3-ил)- бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		666,3
84	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,4- диметилпирролидин-1-ил)-метил)-7- (трифторметил)-бензо[d]оксазол-2- ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3- ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L- пролин		789,3
259	(S)-1-((2-(3'-(7-циано-5-(((S)-3- метилпирролидин-1-ил)- метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'- диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6- (дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5- ил)метил)-пирролидин-3- карбоновая кислота		732,3

261	((2-(3'-(5-(((S)-3-хлорпирролидин-1-ил)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		752,2
315	((2-(3'-(5-((3-карбамоил-пирролидин-1-ил)метил)-7-цианобензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		761,3
316	((2-(3'-(7-циано-5-((3-циано-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		757,3

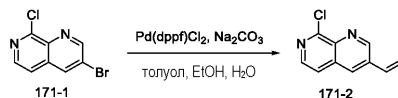
Пример 171: синтез соединения 171.

(S)-1-((8-((3'-(5-(((S)-2-карбоксихлорпирролидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)-метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота



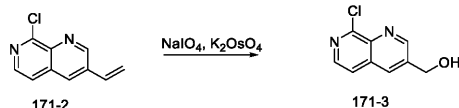
Соединение 171

Стадия 1: получение 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина



К раствору соединения 171-1 (2,43 г) в толуоле (30 мл) добавляли EtOH (10 мл), 10% Na₂CO₃ водн. (10 мл) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (420 мг) и затем добавляли по каплям 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (3,1 г) под защитой N₂. Эту смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc три раза. Органические слои объединяли и промывали рассолом. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 8:1 до 5:1) с получением 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (1,1 г) в виде коричневого твердого вещества.

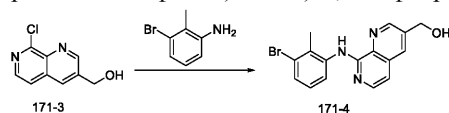
Стадия 2: получение (8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола



К раствору соединения 171-2 (380 мг) в 1,4-диоксане (20 мл)/воде (20 мл) добавляли K₂OsO₄ (4,0 мг) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли NaIO₄ (1,0 г) небольшими порциями при той же температуре. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали DCM (40 мл) три раза. Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄. Полученный раствор концентрировали с получением 8-хлор-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида.

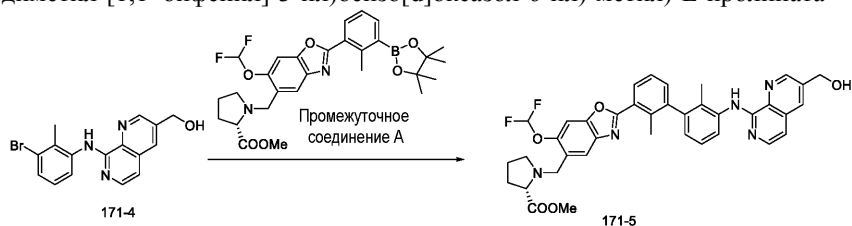
Указанный выше 8-хлор-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид (320 мг) растворяли в 20 мл MeOH и добавляли одной порцией NaBH₄ (200 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (20 мл) три раза и органические фазы сушили над Na₂SO₄. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью DCM-EtOAc с использованием градиента от 1:1 до 1:2) с получением (8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола (240 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: получение (8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола



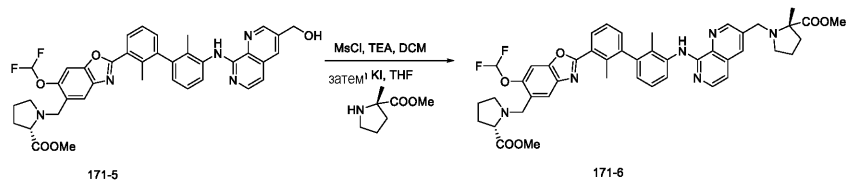
Во флакон для микроволнового взаимодействия добавляли 3-бром-2-метиланилин (2,50 г), соединение 171-3 (1,86 г), t-BuOH (15 мл) и HCl (4,0M в 1,4-диоксане, 3 мл). Флакон закупоривали и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч в микроволновой печи. Смесь разбавляли 20 мл воды и затем экстрагировали DCM (50 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток концентрировали и перекристаллизовывали в смеси DCM:гексан (1:1) с получением (8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола (2,0 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 4: получение метил-((5-(дифторметокси)-2-(3'-((3-(гидроксиметил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-6-ил)-метил)-L-пролината



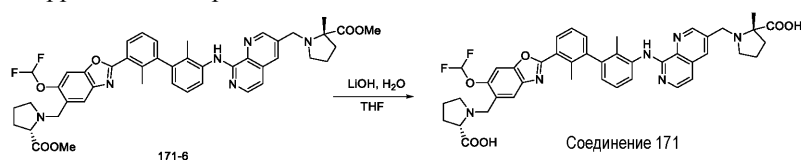
К раствору соединения 171-4 (0,69 г), промежуточного соединения А (1,5 г) в толуоле (15 мл) добавляли EtOH (5 мл), 10% Na₂CO₃ водн. (5 мл), Pd(dppf)Cl₂.DCM (78 мг) под защитой N₂. Эту смесь оставляли перемешиваться при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл) три раза. Органические слои объединяли и промывали рассолом. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 3:1 до 1:1) с получением соединения 171-5 (0,88 г) в виде коричневого масла.

Стадия 5: получение метил-(S)-1-((8-((3'-((6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоксилата



К раствору соединения 171-5 (250 мг) и TEA (100 мг) в DCM (5,0 мл) добавляли по каплям MsCl (89 мг) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме и перерастворяли в THF (5 мл). К этому раствору добавляли метил-(S)-2-метилпирролидин-2-карбоксилат (143 мг) и KI (1 мг) и затем эту реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи до израсходования вышеупомянутого метансульфоната. Остаток концентрировали и очищали непосредственно на обращенно-фазовой (RP) колонке (подвижная фаза: MeCN:вода 10:90, с 0,1% HCl) с получением соединения 171-6 (105 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 6: получение (S)-1-((8-((3'-((5-(((S)-2-карбоксихидропиридин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



К раствору соединения 171-6 (105 мг) в смеси THF/вода 1:1 (4 мл) добавляли LiOH (40 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. THF слой отделяли и очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 10:90 до 30:70) с получением 78 мг (S)-1-((8-((3'-((5-(((S)-2-карбоксихидропиридин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 171). ЖХ-МС (m/z): 777,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 9.23 (d, 1H, J=2,1 Гц), 8.60 (d, 1H, J=2,0 Гц), 8.20 (dd, 1H, J=7,9, 1,5 Гц), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J=7,8 Гц), 7.53 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7.46 (dd, 1H, J=7,6, 1,5 Гц), 7.38

(dd, 1H, J=7,6, 1,4 Гц), 7.35 (d, 1H, J=6,9 Гц), 7.12 (t, 1H, $J_{F-H}=72,6$ Гц), 4.83 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4.74 (d, 1H, J=13,3 Гц), 4.62 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4.49 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4.33 (dd, 1H, J=9,6, 7,2 Гц), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.75 (s, 3H).

Соединения табл. 3 получали аналогично примеру 171 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

Таблица 3

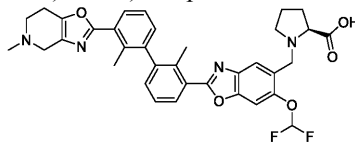
№. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
172	((2-(3'-((3-((карбоксиметил)-амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролин		723,3
173	(S)-1-((8-(3'-((S)-2-карбоксипирролидин-1-ил)метил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота		777,3
174	((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролин		737,3
175	((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролин		735,3

176	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-((3-(морфолино-метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		735,3
177	((2-(3'-((3-(азетидин-1-ил-метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пролин		705,3
178	((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)пролин		721,3
179	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-((3-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		762,3
180	(3S)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота		735,3

181	(3R)-1-((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота		735,3
182	((6-(дифторметокси)-2-(3'-((3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		735,3
183	((5-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-((4-(пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-6-ил)метил)-L-пролин		668,3

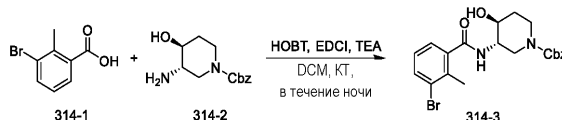
Пример 314: синтез соединения 314.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 314

Стадия 1: получение бензил-(3S,4S)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата



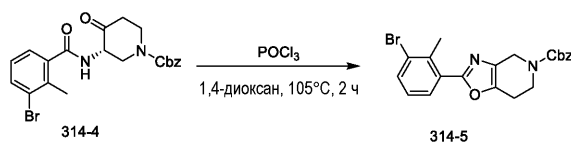
3-бром-2-метилбензойную кислоту (800 мг), бензил-(3S,4S)-3-амино-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (931,13 мг), EDCI (1,43 г), HOBT (1,01 г) и TEA (1,13 г) добавляли последовательно в DCM (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли метилхлоридом и промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением почти белого твердого бензил-(3S,4S)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, неочищенного).

Стадия 2: получение бензил-(S)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата



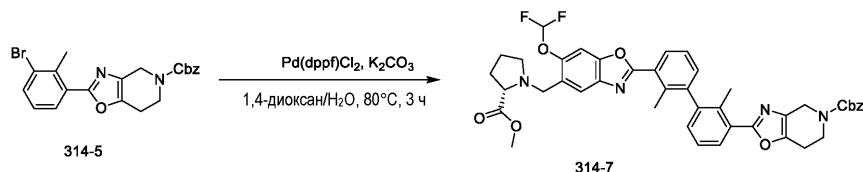
К раствору соединения 314-3 (1,4 г) в DCM (30 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Десс-Мартина (2,65 г) и перемешивали в течение 3 ч. Анализом ЖХ-МС было установлено, что реакция завершена; реакционную смесь гасили раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали ЕА три раза. Органические слои промывали раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного бензил-(S)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, неочищенного) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3: получение бензил-2-(3-бром-2-метилфенил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата



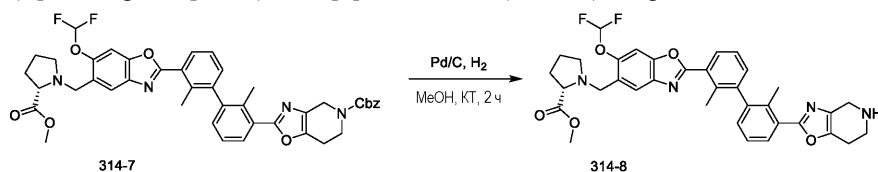
Раствор POCl_3 (757,52 мг) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли по каплям к раствору соединения 314-4 (891 мг) в 1,4-диоксане (15 мл). Затем температуру повышали до 105°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно по каплям добавляли в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным NaCl , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством хроматографии ($\text{DCM}:\text{MeOH}$ 20:1) с получением почти белого твердого соединения 314-5 (800 мг).

Стадия 4: получение бензил-(S)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата



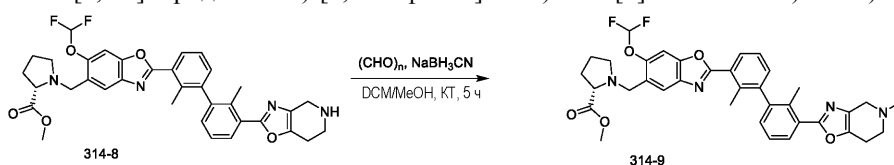
Соединение 314-5 (800 мг), промежуточное соединение А (1015 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (343 мг) и K_2CO_3 (129,38 мг) добавляли к смеси 1,4-диоксана (20 мл) и H_2O (5 мл). Реакционную смесь откачивали и вновь заполняли три раза с использованием N_2 , нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ТСХ ($\text{PE}:\text{EA}$ 1:3) с получением бензил-(S)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-((2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (800 мг) в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 5: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



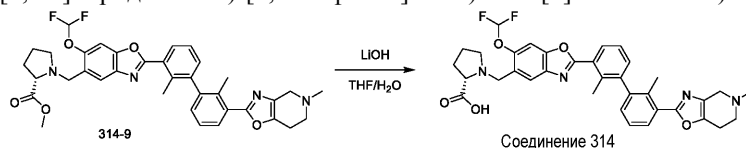
Pd/C (200 мг) добавляли к раствору соединения 314-7 (800 мг) в MeOH (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината (500 мг, неочищенного) в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 6: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



$(\text{CHO})_n$ (72 мг) добавляли к раствору соединения 314-8 (500 мг) в DCM (30 мл) и MeOH (10 мл). После перемешивания смеси в течение 30 мин к реакционному раствору добавляли порциями NaBH_3CN (150 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ТСХ ($\text{DCM}:\text{MeOH}$ 20:1) с получением метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината (400 мг) в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 7: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 314-9 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очища-

ли посредством очистки ТСХ (DCM:MeOH 4:1) с получением 210 мг ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (соединение 314) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (m/z): 629,3 (M+H)⁺.

Соединения табл. 4 получали аналогично примеру 314 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

Таблица 4

№. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
184	((2-(3'-(5-(карбоксиметил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		673,2
185	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(метилсульфонил)этил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		721,3
186	((2-(3'-(5-(1-карбоксиил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		687,3
187	((2-(3'-(5-(2-карбоксиил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		687,3
188	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		629,3

189	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		659,3
190	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		615,2
191	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(4,4,4-трифторбутил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		725,3
192	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(оксетан-2-илметил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		685,3
193	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		712,3

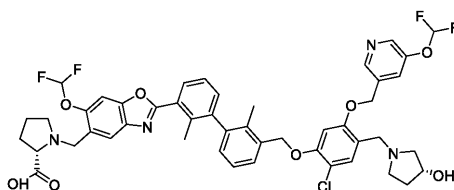
194	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пиридин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		706,3
195	((2-(3'-(5-(цианометил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		654,2
196	((2-(3'-(5-(2-амино-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		672,3
197	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(этилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		707,2
198	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(3,3,3-трифторпропил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		711,2

199	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(3-гидроксипропил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		673,3
200	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(3-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		675,3
201	((2-(3'-(5-(2,2-дифторэтил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		679,3
202	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		601,2
203	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6,7-дигидро-4Н-пирано[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		616,2
204	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-циклопента[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		600,2

205	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		614,2
206	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		659,3
207	2-((2-(2'-циано-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)пирролидин-1-карбоновая кислота		626,2

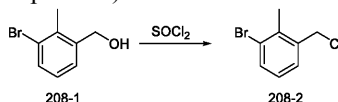
Пример 208: синтез соединения 208.

((2-(3'-(2-хлор-5-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-(((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)феноксиметил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



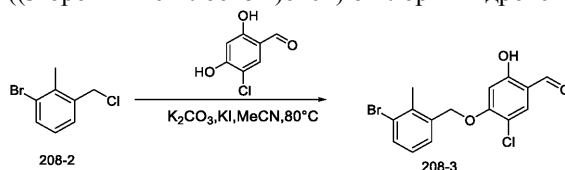
Соединение 208

Стадия 1: получение 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензола



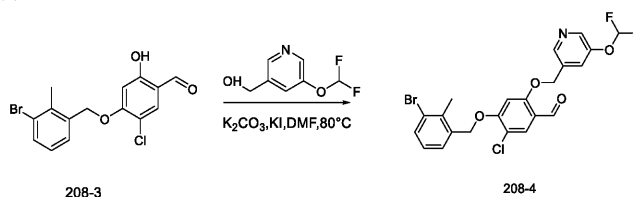
(3-бром-2-метилфенил)метанол (20 г) растворяли в DCM (200 мл), перемешивали при комнатной температуре и медленно добавляли 20 мл SOCl_2 . Эту смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали с получением 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензола (23,1 г).

Стадия 2: получение 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида



Смесь 1-бром-3-(хлорметил)-2-метилбензола (2,0 г), 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (2,34 г), карбоната калия (3,78 г), KI (1,51 г) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После того как реакция завершилась, добавляли 20 мл воды, концентрировали, фильтровали и сушили с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (2,8 г).

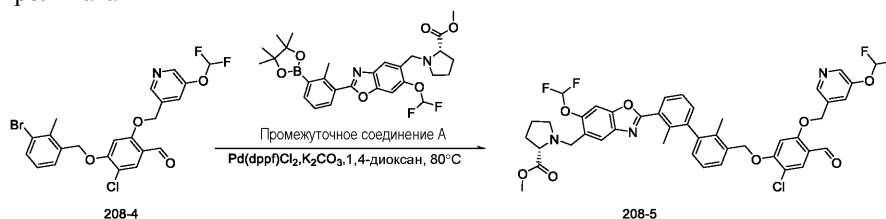
Стадия 3: получение 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида



Соединение 208-3 (500 мг), (5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метанол (408 мг), карбонат калия (585 мг), KI (195 мг) добавляли к ацетонитрилу (10 мл), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение

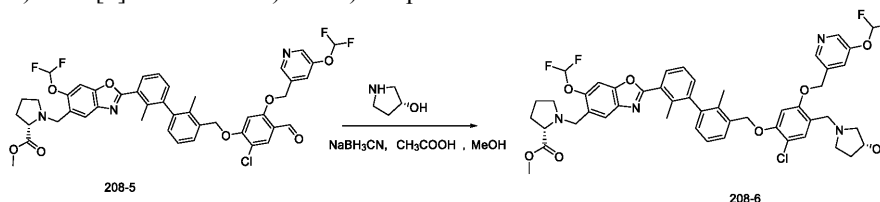
ние ночи. Добавляли 10 мл воды, смесь концентрировали, фильтровали и сушили с получением 4-((3-бром-2-метилбензил)-окси)-5-хлор-2-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (478 мг).

Стадия 4: получение метил-((2-(3'-((2-хлор-5-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



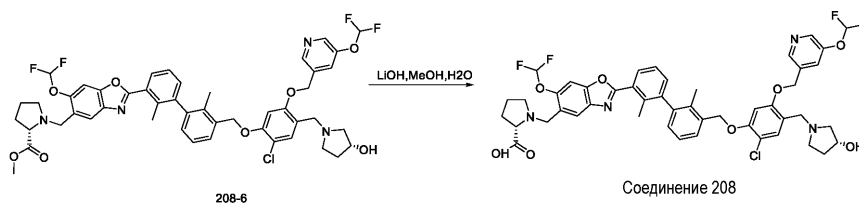
Соединение 208-4 (470 мг), промежуточное соединение А (597 мг) и карбонат калия (236 мг) добавляли к 1,4-диоксану (12 мл) и воде (3 мл) при перемешивании, а затем к этой смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×3). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (DCM/MeOH 15/1) с получением соединения 208-5 (550 мг).

Стадия 5: получение метил-((2-(3'-((2-хлор-5-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Соединение 208-5 (270 мг), (R)-пирролидин-3-ол (80 мг), ледяную уксусную кислоту (40 мг) добавляли к 10 мл метанола при перемешивании. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли цианоборгидрид натрия и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3), органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (DCM/MeOH 15/1) с получением соединения 208-6 (110 мг).

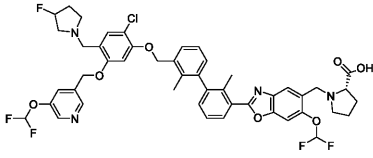
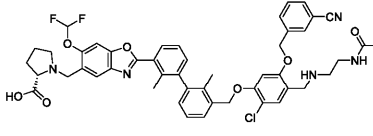
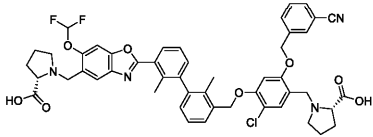
Стадия 6: получение ((2-(3'-((2-хлор-5-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (соединение 208)



Соединение 208-6 (110 мг) добавляли к 5 мл метанола при перемешивании, и 8 мг LiOH взвешивали и растворяли в 1 мл воды, а затем добавляли к этой смеси. Реакционную смесь нагревали до 35°C в течение ночи. Эту смесь добавляли в 10 мл воды и экстрагировали DCM (15 мл×3). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 105 мг ((2-(3'-((2-хлор-5-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (соединение 208). ЖХ-МС (m/z): 905,3 (M+H)⁺.

Соединения табл. 5 получали аналогично примеру 208 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

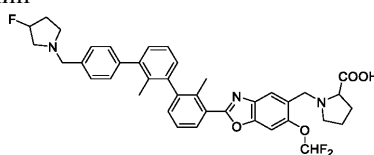
Таблица 5

No. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
209	((2-(3'-((2-хлор-5-((5-дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-4-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		907,3
210	((2-(3'-((4-(((2-ацетидамидоэтил)амино)метил)-2-хлор-5-((3-цианобензил)окси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		878,3
211	((2-(3'-((4-(((S)-2-карбокси-пирролидин-1-ил)метил)-2-хлор-5-((3-цианобензил)окси)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		891,3

212	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(((4,6-диметокси-5-(пирролидин-1-илметил)-пиримидин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		744,3
213	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(((5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)окси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		758,3
214	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-((5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)-амино)метил)пиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		712,3

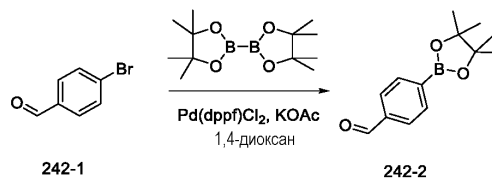
Пример 242: синтез соединения 242.

((6-(Дифторметокси)-2-(4'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3'1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин



Соединение 242

Стадия 1: получение 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-бензальдегида



К раствору 4-бромбензальдегида (9,25 г) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (15,8 г), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,48 г) и KOAc (20,0 г). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли 150 мл воды и затем экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 10:1) с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-бензальдегида (11,2 г) в виде белого твердого вещества.

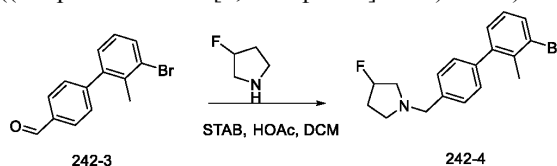
Стадия 2: получение 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида



К раствору соединения 242-2 (60 мл) в EtOH (20 мл) добавляли 10% Na₂CO₃ водн. (20 мл) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (420 мг) и затем добавляли по каплям 1-бром-3-йод-2-метилбензол (9,0 г) под защитой N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл) три раза. Органические слои объединяли и промывали рассолом. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-EtOAc с использова-

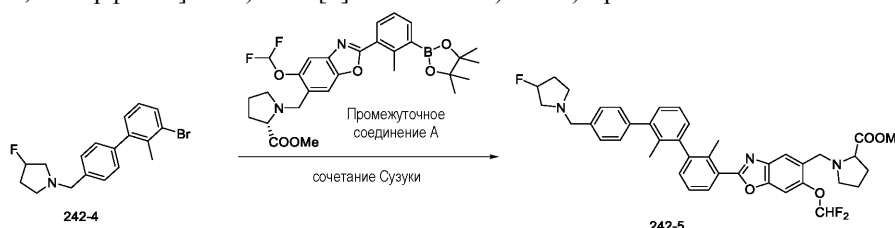
нием градиента от 20:1 до 10:1) с получением 3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (3,2 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3: получение 1-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3-фторпирролидина



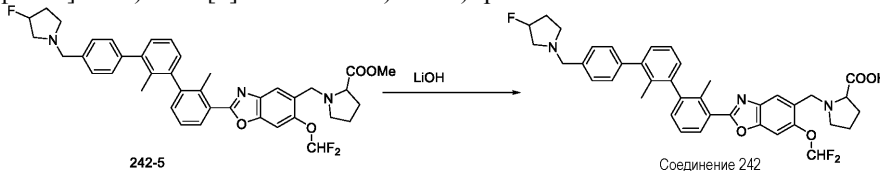
3'-Бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (275 мг) растворяли в 5 мл DCM. 3-Фторпирролидин (120 мг) и HOAc добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли одной порцией STAB (420 мг) при той же температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь гасили насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (20 мл) три раза и органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Полученный раствор концентрировали с получением 1-((3'-бром-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-3-фторпирролидина (320 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 4 в примере 171, с использованием соединения 242-4 вместо соединения 171-4. Полученную смесь очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 40:60 до 50:50) с получением соединения 242-5 (288 мг).

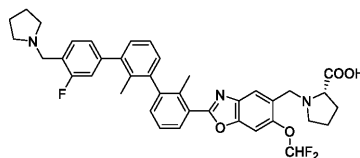
Стадия 5: получение ((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-фторпирролидин-1-ил)-метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 6 в примере 171, с использованием соединения 242-5 вместо соединения 171-6. Неочищенный продукт очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 40:60 до 50:50) с получением метил-((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролината в виде белого твердого вещества (168 мг)(соединение 242). ЖХ-МС (m/z): 670,3 ($M+H$)⁺.

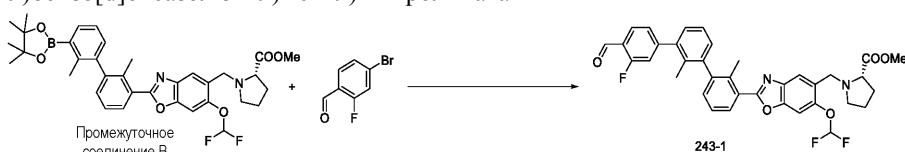
Пример 243: синтез соединения 243.

((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин



Соединение 243

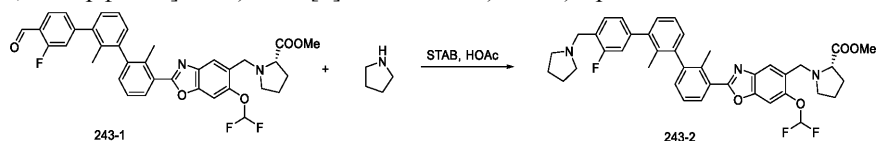
Стадия 1: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-4''-формил-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием 4-бром-2-фторбензальдегида вместо соединения а-6 и с использованием

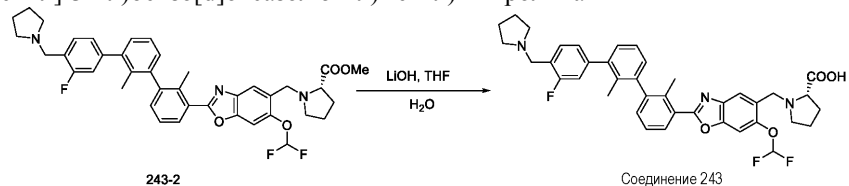
промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-*EtOAc* с использованием градиента от 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(4''-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3', 1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 2, с использованием соединения 243-1 вместо соединения 2-4 и с использованием пирролидина вместо *L*-пролина. Полученный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

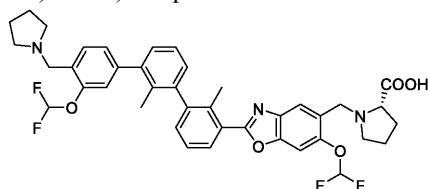
Стадия 5: получение ((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтора-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3', 1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-*L*-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 243-2 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали на *RP*-колонке (подвижная фаза: *MeCN*:вода (0,1% *HCl*) с использованием градиента от 10:90 до 30:70) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (*m/z*): 670,3 (*M+H*)⁺. ¹*H* ЯМР(500 МГц, Метанол-*d*4) δ: 8.16 (dd, 1H, *J*=7,9, 1,5 Гц), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (t, 1H, *J*=7,7 Гц), 7.50 (t, 1H, *J*=7,7 Гц), 7.43-7.27 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H, *J*=7,5, 1,4 Гц), 7.12 (t, 1H, *J*_{F-H}=72,6 Гц), 4.75 (d, 1H, *J*=13,1 Гц), 4.54 (d, 1H, *J*=13,1 Гц), 4.54 (s, 2H), 4.37 (dd, 1H, *J*=9,5, 7,4 Гц), 3.66-3.60 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.96 (s, 3H).

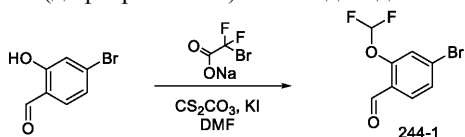
Пример 244: синтез соединения 244.

((6-(Дифторметокси)-2-(3''-(дифторметокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3', 1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-*L*-пролин



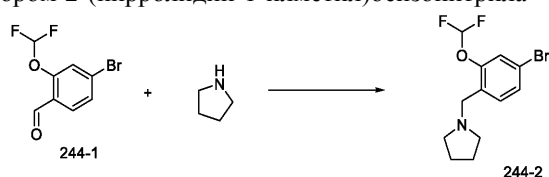
Соединение 244

Стадия 1: получение 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегида



К раствору 4-бром-2-гидроксибензальдегида (4,0 г) в *DMF* (50 мл) добавляли *CS*₂*CO*₃ (9,8 г), *KI* (400 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли небольшими порциями 2-бром-2,2-дифторацетат (6,0 г). Эту смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Смесь разбавляли 100 мл воды и затем экстрагировали *EtOAc* (100 мл) три раза. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над *MgSO*₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан-*EtOAc* с использованием градиента от 8:1 до 5:1) с получением 4-бром-2-(дифторметокси)бензальдегида (2,8 г) в виде коричневого масла.

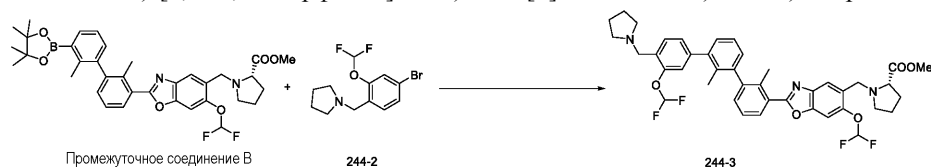
Стадия 2: получение 5-бром-2-(пирролидин-1-илметил)бензонитрила



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5

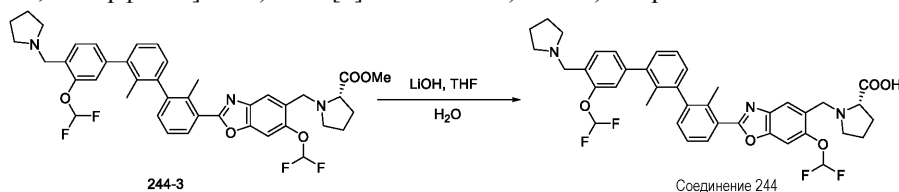
в примере 2, с использованием соединения 244-1 вместо соединения 2-4 и с использованием пирролидина вместо L-пролина. Неочищенный продукт очищали посредством силикагеля (элюируя смесь DCM-MeOH с использованием градиента от 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3''-(дифторметокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3', 1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 244-2 вместо соединения а-6 и с использованием промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесь гексан-EtOAc с использованием градиента от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

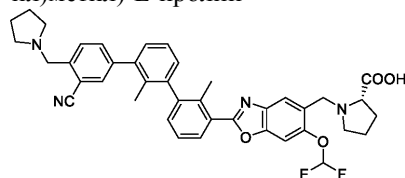
Стадия 4: получение ((6-(дифторметокси)-2-(3''-(дифторметокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3', 1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 244-3 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 10:90 до 35:65) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 718,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР(500 МГц, метанол-d₄), δ: 8.16 (dd, 1H, J=7,9, 1,5 Гц), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7.50 (t, 1H, J=7,7 Гц), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, J=1,4 Гц), 7.30 (dd, 1H, J=7,7, 1,4 Гц), 7.21 (dd, 1H, J=7,4, 1,4 Гц), 7.13 (td, 2H, J=72,8, 2,4 Гц), 4.73 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4.61 (d, 1H, J=13,2 Гц), 4.53 (s, 2H), 4.30 (dd, 1H, J=9,7, 7,1 Гц), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 4H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.96 (s, 3H).

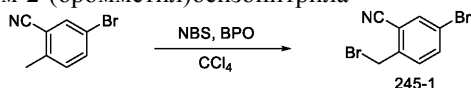
Пример 245: синтез соединения 245.

((2-(3''-циано-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3'1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



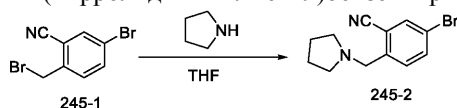
Соединение 245

Стадия 1: получение 5-бром-2-(бромметил)бензонитрила



К раствору 5-бром-2-метилбензонитрила (20,0 г), NBS (19,6 г) в CCl₄ (300 мл) добавляли BPO (2,4 г) под защитой N₂. Эту смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесь гексан-EtOAc с использованием градиента от 20:1 до 1:1) с получением 5-бром-2-(бромметил)-бензонитрила (15,2 г) в виде желтого твердого неочищенного продукта.

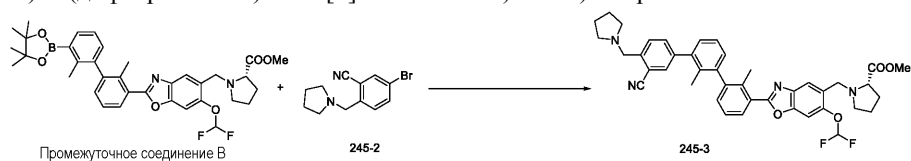
Стадия 2: получение 5-бром-2-(пирролидин-1-илметил)бензонитрила



К раствору соединения 245-1 (5,4 г) в THF (60 мл) добавляли пирролидин (2,85 г), добавляемый по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 200 мл воды и затем экстрагировали EtOAc (150 мл) три раза. Объединенные органические экстракты

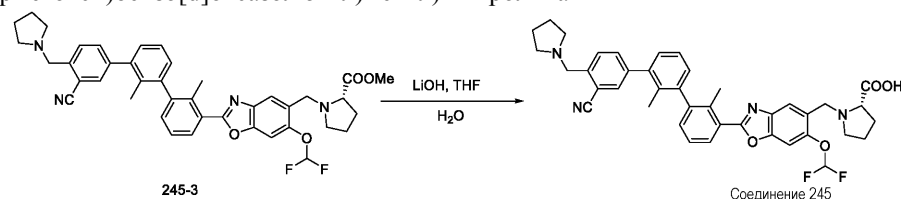
промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан- $EtOAc$ с использованием градиента от 2:1 до 1:2) с получением 5-бром-2-(пирролидин-1-илметил)бензонитрила (3,8 г) в виде коричневого масла.

Стадия 3: получение метил-((2-(3''-циано-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 245-2 вместо соединения а-6 и с использованием промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. Неочищенный продукт очищали посредством силикагеля (элюируя смесью гексан- $EtOAc$ с использованием градиента от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

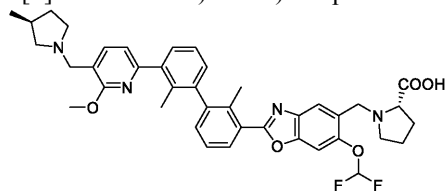
Стадия 4: получение ((2-(3''-циано-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 245-3 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали на RP-колонке (подвижная фаза: $MeCN$:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 10:90 до 35:65) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 677,3 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР(500 МГц, Метанол- d_4) δ : 8.21 (dd, 1H, $J=7,9, 1,5$ Гц), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (t, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.50 (t, 1H, $J=7,7$ Гц), 7.49-7.28 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H, $J=7,5, 1,4$ Гц), 7.12 (t, 1H, $J_{F-H}=2,6$ Гц), 4.73 (d, 1H, $J=13,1$ Гц), 4.51 (d, 1H, $J=13,1$ Гц), 4.51 (s, 2H), 4.37 (dd, 1H, $J=9,5, 7,4$ Гц), 3.69-3.51 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.96 (s, 3H).

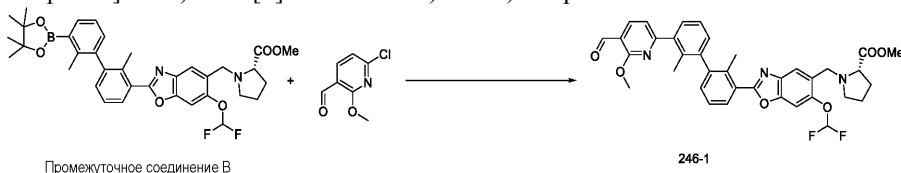
Пример 246: синтез соединения 246.

((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



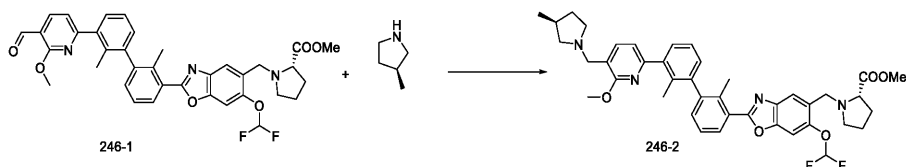
Соединение 246

Стадия 1: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



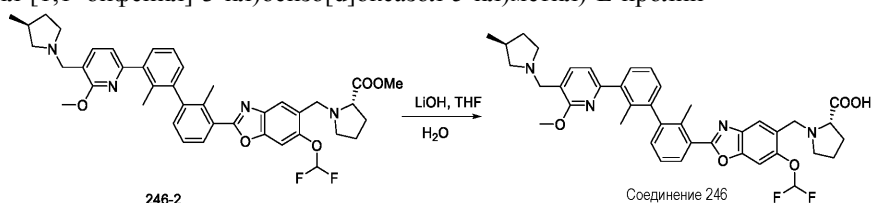
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида вместо соединения а-6 и с использованием промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. Неочищенный продукт очищали посредством силикагеля (гексан- $EtOAc$ 3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: метил-((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролинат



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 2, с использованием соединения 246-1 вместо соединения 2-4 и с использованием (S)-3-метилпирролидина вместо L-пролина. Полученный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

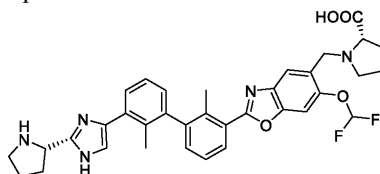
Стадия 3: ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 246-2 вместо соединения 1-4. Органический слой отделяли и очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 15:85 до 30:70) с получением ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(дифторметокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина (30,8 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (m/z): 697,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.11 (dd, 1H, J=7,9, 1,5 Гц), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=7,5 Гц), 7.72 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J=7,5 Гц), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.78 (t, 1H, J=2,8 Гц), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.00 (d, J=6,7 Гц, 3H).

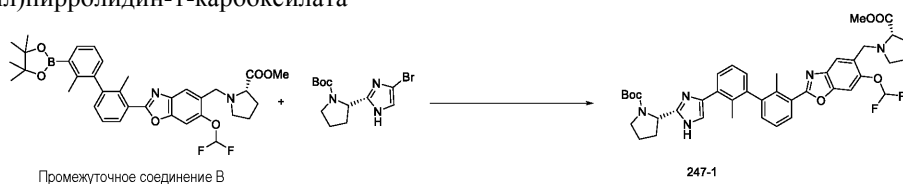
Пример 247: синтез соединения 247.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



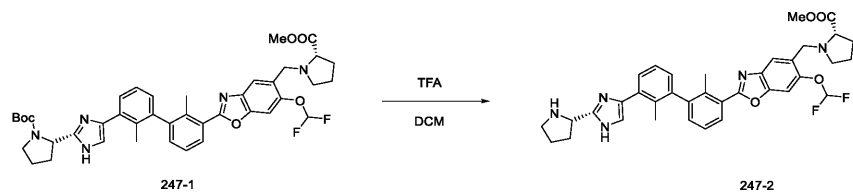
Соединение 247

Стадия 1: Получение трет-бутил-(S)-2-(4-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата



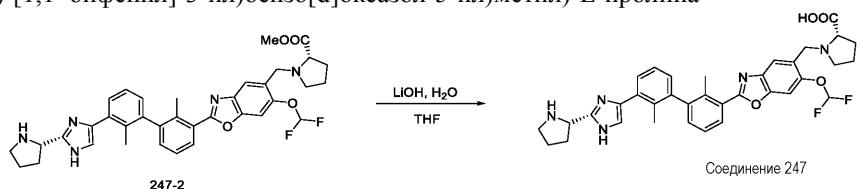
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием трет-бутил-(S)-2-(4-бром-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата вместо соединения а-б и с использованием промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. Полученный раствор концентрировали и очищали посредством силикагеля (элюируя смесь гексан-EtOAc с использованием градиента от 5:1 до 1:1) с получением трет-бутил-(S)-2-(4-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)-бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-1-карбоксилата (98 мг) в виде желтого масла.

Стадия 2: получение метил-((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Смесь соединения 247-1 (76,0 мг) в DCM/TFA 7:1 (4 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в глубоком вакууме с получением соединения 247-2 (60 мг) в виде желтого полутвердого вещества.

Стадия 3: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 247-2 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали на RP-колонке (подвижная фаза: MeCN:вода (0,1% HCl) с использованием градиента от 10:90 до 35:65) с получением ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-((S)-пирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролина (70,6 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (m/z): 628,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄), δ: 8.19 (dd, 1H, J=8,0, 1,5 Гц), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=10,8 Гц), 7.61 (dd, 1H, J=7,8, 1,3 Гц), 7.52 (t, 1H, J=7,8 Гц), 7.46 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7.38 (dd, 1H, J=7,6, 1,4 Гц), 7.32 (dd, 1H, J=7,6, 1,4 Гц), 7.13 (t, 1H, J_{F-H}=72,6 Гц), 5.16 (t, 1H, J=9,3, 7,7 Гц), 4.79 (d, 1H, J=13,2), 4.62 (d, 1H, J=13,3), 4.48 (t, 1H, J=9,3 Гц), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H).

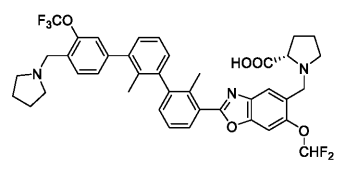
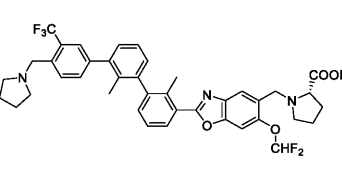
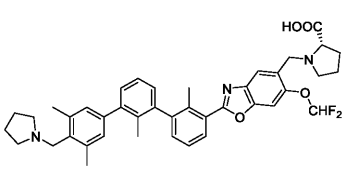
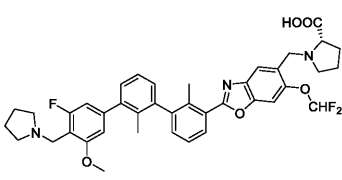
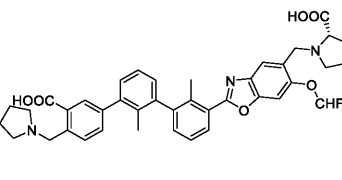
Соединения табл. 6 получали аналогично примерам 242-247 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

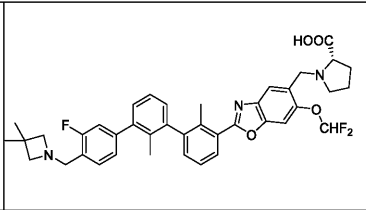
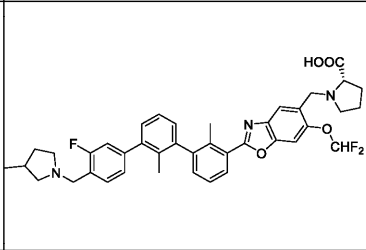
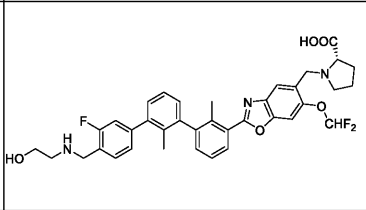
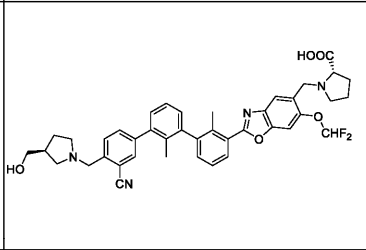
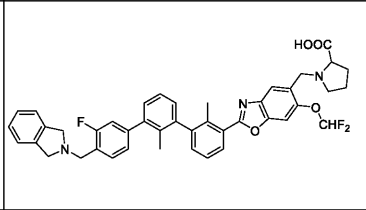
Таблица 6

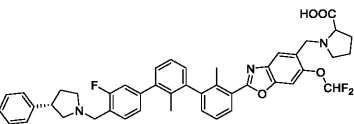
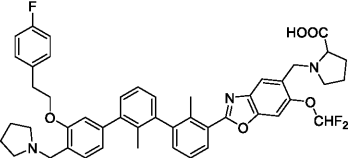
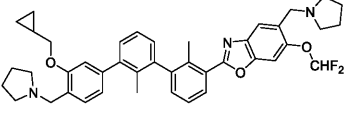
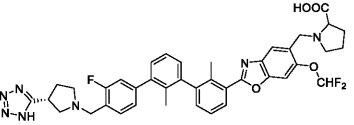
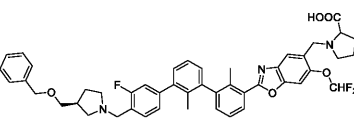
No. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
215	((6-(диформетокси)-2-(2'-фтор-2-метил-4''-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-метил)амино)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		699,3
216	((6-(диформетокси)-2-(3''-(диформетокси)-2'-фтор-2-метил-4''-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-метил)амино)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		765,3
217	((6-(диформетокси)-2-(4''-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		642,3
218	((6-(диформетокси)-2-(2,2',3''-триметил-4''-(пирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		666,3
219	((2-(3''-хлор-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(диформетокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		686,3

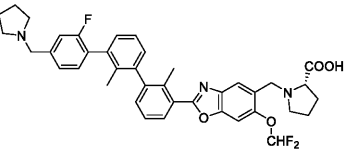
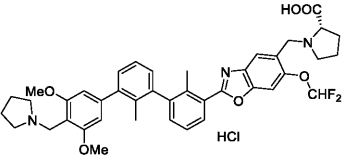
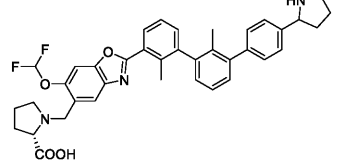
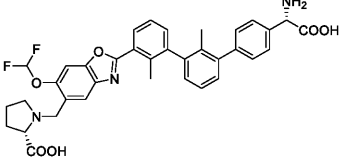
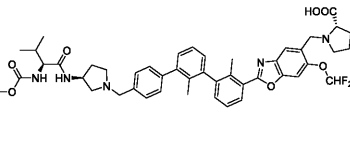
220	((6-(дифторметокси)-2-(2"-фтор-2,2'-диметил-4"-пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		670,3
221	((2-(2'-бром-2"-фтор-2-метил-4"-пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		733,2
222	((2-(2'-хлор-2"-фтор-2-метил-4"-пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		690,2
223	((2-(2'-хлор-2"-фтор-2-метил-4"-пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		690,2
224	((2-(2'-хлор-2"-фтор-2-метил-4"-пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		690,2
225	((6-(дифторметокси)-2-(4"-гуанидино-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		626,3

226	((6-(дифторметокси)-2-(4''-((3-(диметиламино)пропил)(метил)-амино)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		697,4
227	((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-метоксипирролидин-1-ил)-метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		682,3
228	((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		695,3
229	((2-(3''-хлор-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		686,3
230	((6-(дифторметокси)-2-(2,2',3''-триметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		666,3
231	((2-(2''-хлор-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		686,3

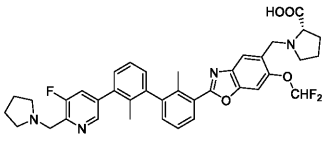
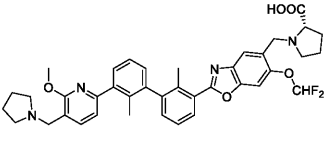
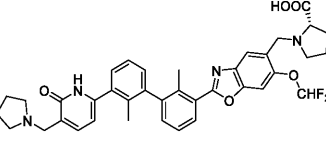
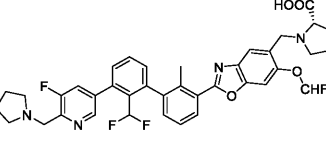
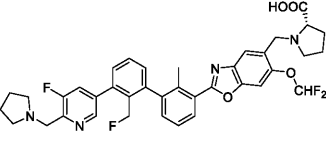
232	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-3''-(трифторметокси)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		736,3
233	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-3''-(трифторметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		720,3
234	((6-(дифторметокси)-2-(2,2',3'',5''-тетраметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		680,3
235	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-5''-метокси-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		700,3
236	((2-(3''-карбокси-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		696,3

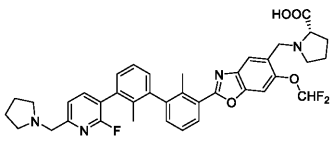
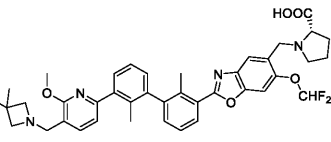
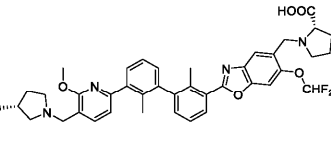
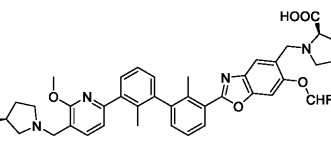
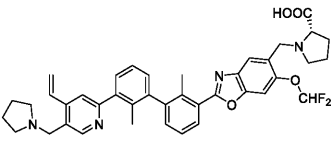
237	((6-(дифторметокси)-2-(4''-(3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-3''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		684,3
238	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-2,2'-диметил-4''-(3-метилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		684,3
239	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-4''-((2-гидроксиэтил)амино)-метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		660,3
240	((2-(3''-циано-4''-((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		707,3
241	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-4''-(изоиндолин-2-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)-метил)пролин		718,3

248	((6-(дифторметокси)-2-(3"-фтор-2,2'-диметил-4"-((S)-3-фенилпирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		746,3
249	((6-(дифторметокси)-2-(3''-(4-фторфенетокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		790,3
250	((2-(3''-(циклопропилметокси)-2,2'-диметил-4''-(пирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		722,3
251	((2-(4''-(((R)-3-(1H-тетразол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-3''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		738,3
252	((2-(4''-(((S)-3-((бензилокси)-метил)пирролидин-1-ил)метил)-3''-фтор-2,2'-диметил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пролин		790,3

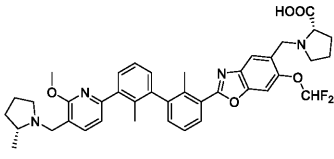
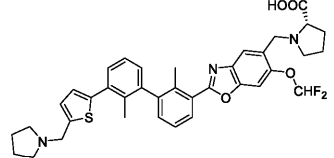
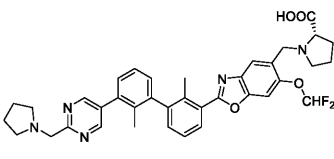
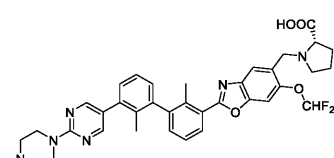
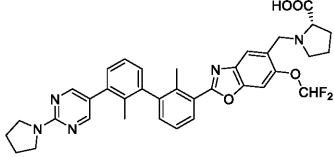
253	((6-(дифторметокси)-2-(2"-фтор-2,2'-диметил-4"- (пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		670,3
254	гидрохлорид ((6-(дифторметокси)-2-(3",5"-диметокси-2,2'-диметил-4"- (пирролидин-1-илметил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина		748,3
255	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-4"- (пирролидин-2-ил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		638,3
256	((2-(4"-((S)-амино(карбокси)-метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		642,2
257	((6-(дифторметокси)-2-(4"-((S)-3-((S)-2-(метоксикарбонил)-амино)-3-метилбутанамидо)-пирролидин-1-ил)метил)-2,2'-диметил-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		824,4

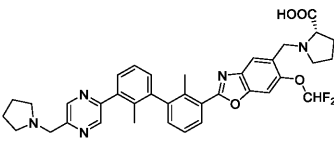
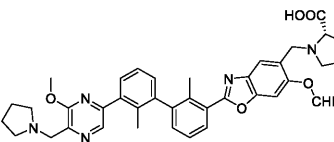
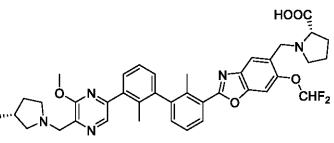
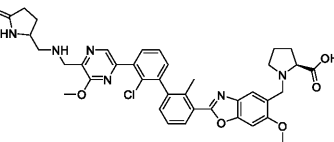
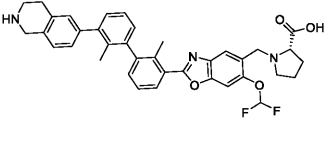
258	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-2,2'-диметил-4''-(5-уреидо-изоиндолин-2-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		776,3
260	((6-(дифторметокси)-2-(3''-фтор-2,2'-диметил-4''-(3-уреидо-пирролидин-1-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		728,3
262	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(4-фтор-6-(пирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		671,3
263	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		653,3
264	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		653,3

265	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		671,3
266	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		683,3
267	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1,6-дигидропиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		669,3
268	((6-(дифторметокси)-2-(2'-(дифторметил)-3'-(5-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		707,3
269	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-2'-(фторметил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		689,3

270	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(2-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		671,3
271	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		697,3
272	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		697,3
273	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-D-пролин		697,3
274	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-4-винилпиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		679,3

275	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		733,3
276	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		726,3
277	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		697,3
278	((2-(3'-(5-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		709,3

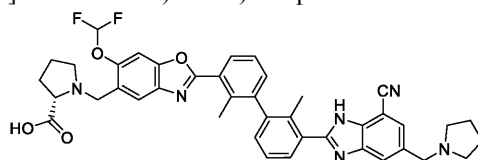
279	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		697,3
280	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		658,3
281	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-(пирролидин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		654,3
282	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		669,3
283	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		640,3

284	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		654,3
285	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(пирролидин-1-илметил)пиразин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		684,3
286	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-метокси-5-(((R)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-пиразин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		698,3
287	((2-(2'-хлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-амино)метил)пиразин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		747,2
288	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		624,3

289	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(изоиндолин-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		610,2
290	((2-(3'-(2-(2-карбоксиил)-изоиндолин-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		682,3
291	((2-(3'-(2-(карбоксиметил)-изоиндолин-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		668,3
292	((2-(3'-(2-(1-карбоксиил)-изоиндолин-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		682,3
293	((2-(3'-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		624,2
294	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(5-((3,3-диметилпирролидин-1-ил)-метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		711,3

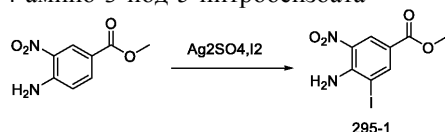
Пример 295: синтез соединения 295.

((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 295

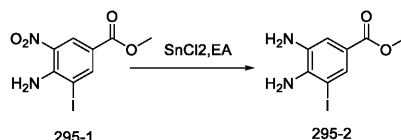
Стадия 1: получение метил-4-амино-3-йод-5-нитробензоата



Метил-4-амино-3-нитро-бензоат (5 г) добавляли к смеси Ag_2SO_4 (7,93 г) и I_2 (6,47 г) в EtOH (20 мл) при комнатной температуре. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили над MgSO_4 и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством

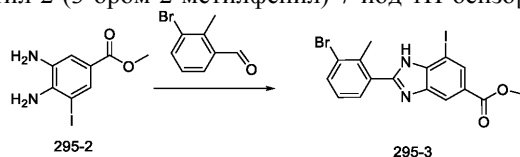
хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта метил-4-амино-3-йод-5-нитро-бензоата (7 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: получение метил-3,4-диамино-5-йодбензоата



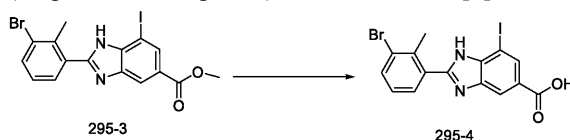
К раствору соединения 295-1 (3 г) в EA (30 мл) добавляли SnCl₂ (8,42 г). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. К этой реакционной смеси добавляли EA (50 мл) и органический слой промывали водным NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта метил-3,4-диамино-5-йодбензоата (2,6 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: получение метил-2-(3-бром-2-метилфенил)-7-йод-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата



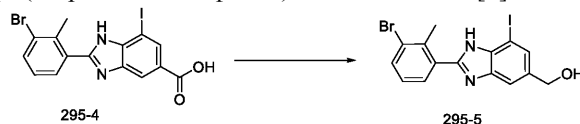
Смесь соединения 295-2 (2,6 г), 3-бром-2-метил-бензальдегида (1,77 г) и AcOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К этой реакционной смеси добавляли EA (50 мл) и органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄ и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта метил-2-(3-бром-2-метил-фенил)-7-йод-1H-бензимидазол-5-карбоксилата (3,2 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-йод-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты



К раствору соединения 295-3 (2 г) в MeOH (20 мл) добавляли раствор NaOH (849,10 мг) в H₂O (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь концентрировали. К этой смеси добавляли H₂O (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 2 н. HCl. Осадок отфильтровывали и осадок на фильтре промывали H₂O. Продукт сушили в вакуумной печи (45°C, 3 часа) с получением указанного в заголовке соединения 2-(3-бром-2-метил-фенил)-7-йод-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (1,8 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

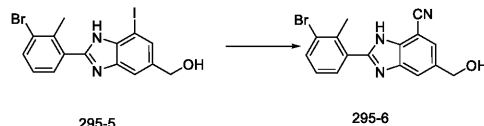
Стадия 5: получение (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-йод-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола



Боран-тетрагидрофурановый комплекс (20 мл) добавляли к раствору соединения 295-4 (1,8 г) в THF (20 мл) при -30°C. Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 н. HCl (20 мл). Через 10 мин эту смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой.

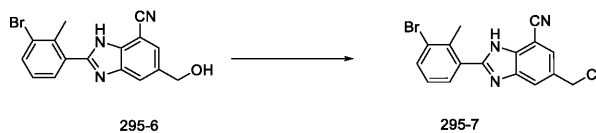
Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта [2-(3-бром-2-метил-фенил)-7-йод-1H-бензимидазол-5-ил]метанола (1 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбонитрила



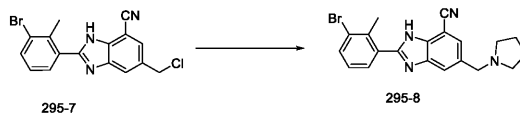
Смесь соединения 295-5 (500 мг), Zn(CN)₂ (66,02 мг) и d(PPh₃)₄ (130,34 мг) в DMF (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Затем органический слой промывали водным NaCl, сушили над MgSO₄ и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта 2-(3-бром-2-метил-фенил)-6-(гидроксиметил)-3H-бензимидазол-4-карбонитрила (150 мг) в виде желтого масла.

Стадия 7: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(хлорметил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбонитрила



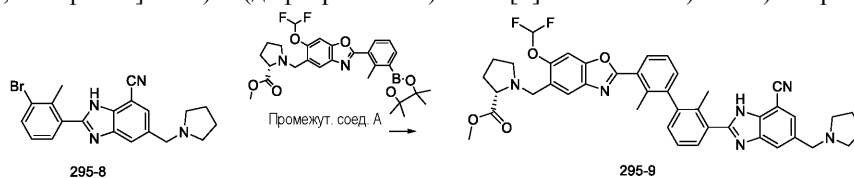
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 295-6 вместо соединения 1-1. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: получение 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбонитрила



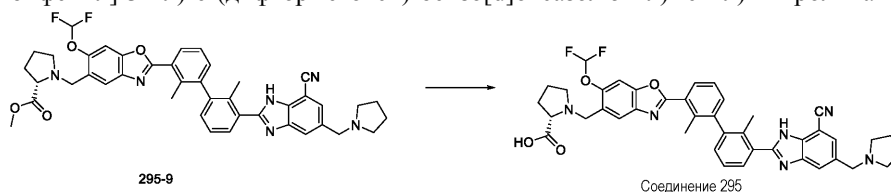
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 295-7 вместо соединения 1-2 и с использованием пирролидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9: получение метил-((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролината



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 295-8 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 10: получение ((2-(3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 295-9 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с получением целевого продукта (2S)-1-[[2-[3-[3-[7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-метилфенил]-2-метил-фенил]-6-(дифторметокси)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (m/z): 717,3 (M+H)⁺.

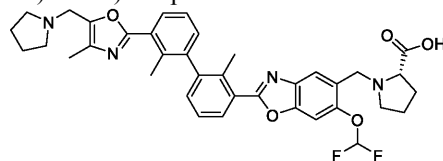
Соединения табл. 7 получали аналогично примеру 295 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

Таблица 7

No. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+N) ⁺
296	(2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил-L-пролин		728,3
297	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		710,3
298	((2-(3'-(6,7-дифтор-1-метил-5-(пирролидин-1-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		742,3
299	(2-(3'-(6,7-дифтор-5-(пирролидин-1-илметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		810,3
300	(2-(3'-(4,5-дифтор-6-(пирролидин-1-илметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		810,3
301	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		760,3
302	(2-(2'-хлор-3'-(5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		706,2
303	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		657,3

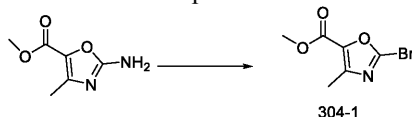
Пример 304: синтез соединения 304.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4-метил-5-(пирролидин-1-илметил)-оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



Соединение 304

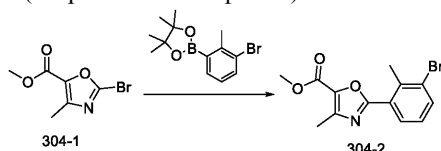
Стадия 1: метил-2-бром-4-метил-оксазол-5-карбоксилат



304-1

трет-бутилнитрит (2,24 г) добавляли к суспензии метил-2-амино-4-метил-оксазол-5-карбоксилата (1,7 г) и CuBr_2 (7,28 г) в ацетонитриле (20 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Затем органический слой промывали водным NaCl , сушили над MgSO_4 и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта метил-2-бром-4-метил-оксазол-5-карбоксилата (800 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: получение метил-2-(3-бром-2-метил-фенил)-4-метил-оксазол-5-карбоксилата

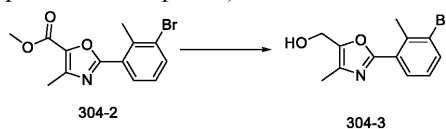


304-1

304-2

Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: получение [2-(3-бром-2-метил-фенил)-4-метил-оксазол-5-ил]-метанола

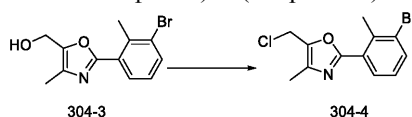


304-2

304-3

Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере А, с использованием соединения 304-2 вместо соединения а-4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: получение 2-(3-бром-2-метил-фенил)-5-(хлорметил)-4-метил-оксазола



304-3

304-4

Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 304-3 вместо соединения 1-1. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: получение 2-(3-бром-2-метил-фенил)-4-метил-5-(пирролидин-1-илметил)оксазола

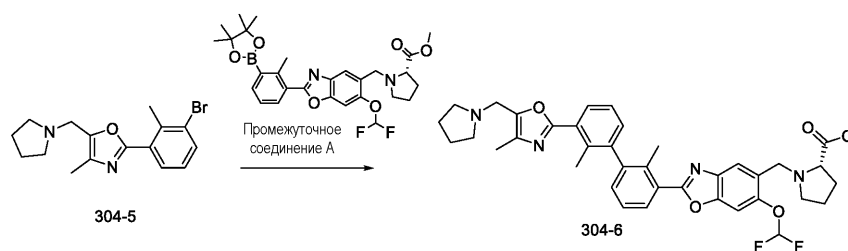


304-4

304-5

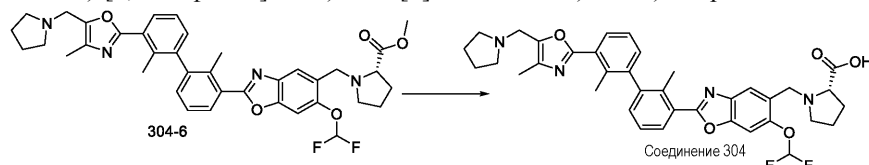
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 304-4 вместо соединения 1-2 и с использованием пирролидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: получение метил-(2S)-1-[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-[4-метил-5-(пирролидин-1-илметил)оксазол-2-ил]фенил]фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксилата



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 304-5 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

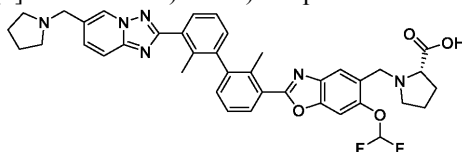
Стадия 7: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4-метил-5-(пирролидин-1-илметил)оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 304-6 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 657,3 (M+H)⁺.

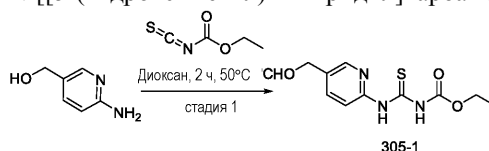
Пример 305: синтез соединения 305.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин



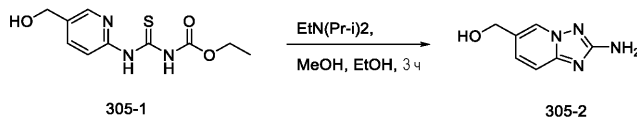
Соединение 305

Стадия 1: получение этил-N-[[5-(гидроксиметил)-2-пиридил]карбамотиоил]-карбамата



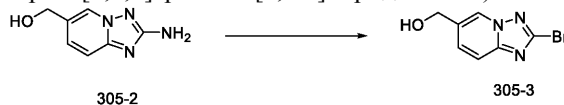
К раствору (6-аминопиридин-3-ил)метанола (5 г) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли этил-N-(тиоксометил)карбамат (7,92 г). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Этот остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: получение (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанола



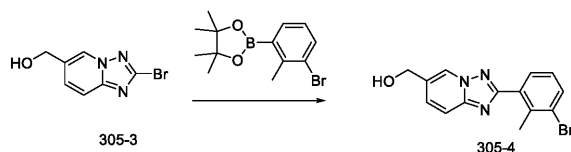
Гидрохлорид гидросиламина (5,13 г) добавляли к раствору соединения 305-1 (9,5 г) в метаноле (15 мл)/этаноле (15 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (9,62 г). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Неочищенный продукт охлаждали и осадок отфильтровывали с получением целевого продукта (5,0 г) в виде зеленого масла.

Стадия 3: получение (2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанола



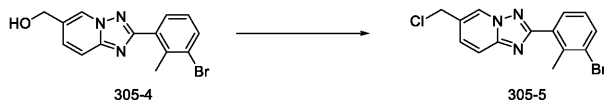
трет-бутилнитрит (5,6 г) добавляли к суспензии соединения 305-2 (5 г) и бромида меди(II) (1,22 г) в ацетонитриле (50 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали до почти сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (3,2 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: получение [2-(3-бром-2-метил-фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил]метанола



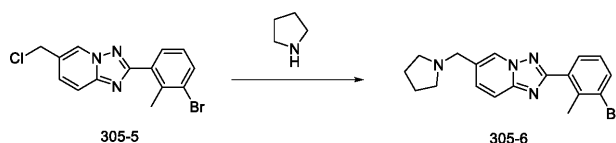
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: получение 2-(3-бром-2-метил-фенил)-6-(хлорметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



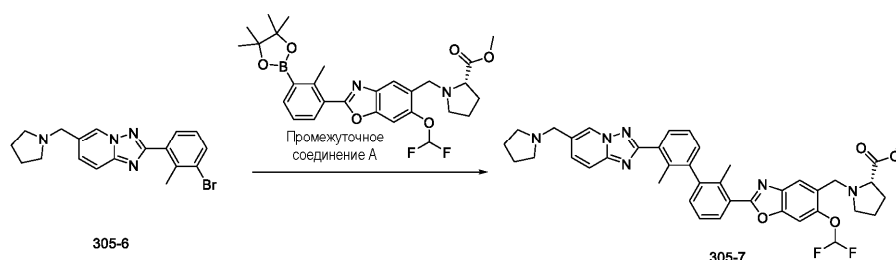
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 2 в примере 1, с использованием соединения 305-4 вместо соединения 1-1. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6: получение 2-(3-бром-2-метил-фенил)-6-(пирролидин-1-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина



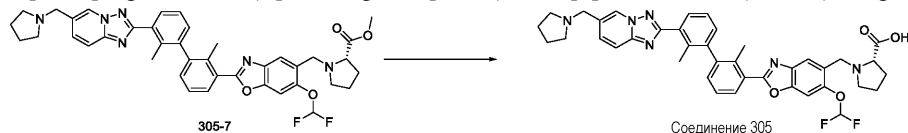
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 3 в примере 1, с использованием соединения 305-5 вместо соединения 1-2 и с использованием пирролидина вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: получение метил-(2S)-1-[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-[6-(пирролидин-1-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]фенил]-фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксилата



Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 305-6 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

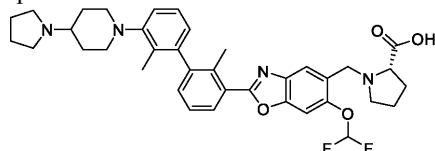
Стадия 8: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(6-(пирролидин-1-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



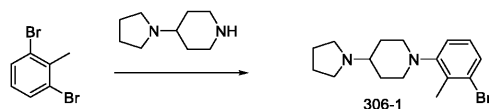
Это соединение получали с использованием методик, аналогичных тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 305-7 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 693,3 (M+H)⁺.

Пример 306: синтез соединения 306.

((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин

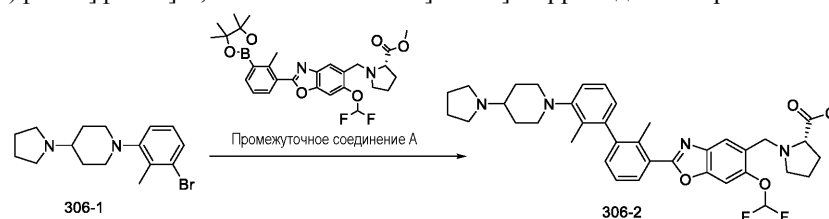


Соединение 306 стадия 1: получение 1-(3-бром-2-метил-фенил)-4-пирролидин-1-ил-пиперидина



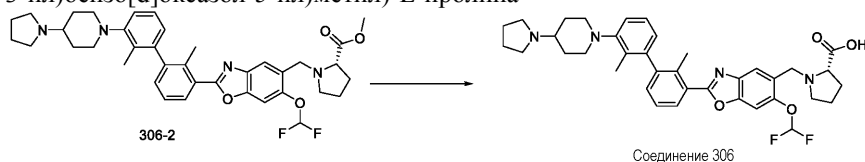
Смесь 1,3-дибром-2-метил-бензола (1 г), 4-пирролидин-1-илпиперидина (617,18 мг), CS_2CO_3 (3,91 г), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (366,10 мг) и Xantphos (462,53 мг) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали с получением остатка. Этот остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта 1-(3-бром-2-метил-фенил)-4-пирролидин-1-ил-пиперидина (450 мг) в виде красного масла.

Стадия 2: получение метил-(2S)-1-[[6-(дифторметокси)-2-[2-метил-3-[2-метил-3-(4-пирролидин-1-ил-1-пиперидил)фенил]фенил]-1,3-бензоксазол-5-ил]метил]-пирролидин-2-карбоксилата



Данное соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 1 в примере 1, с использованием соединения 306-1 вместо соединения а-6. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: получение ((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролина



Данное соединение получали с использованием методики, аналогичной тому, как описано для стадии 5 в примере 1, с использованием соединения 306-2 вместо соединения 1-4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (m/z): 645,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединения табл. 8 получали аналогично примерам 304-306 с использованием других реакционных исходных материалов и подходящих реагентов.

Таблица 8

№. Пр.	Химическое название	Структура	Физ. данные (МС) (M+H) ⁺
307	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(4-(((1-(гидроксиметил)-циклопропил)метил)амино)-пиперидин-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		675,3
308	((6-(дифторметокси)-2-(3'-(4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)-метил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		673,4
309	((6-(дифторметокси)-2-(2,2'-диметил-3'-(4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин		659,3

Ниже приведены данные ¹H ЯМР для соединений 34, 61, 85, 88, 93, 113, 127, 130, 131, 135, 142 и 146.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8,0, 2,2 Гц, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.49-7.20 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.38-4.12 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.26-2.86 (m, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.37-1.71 (m, 4H), 1.31 (d, J=43,4 Гц, 6H). (Соединение 34).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.30-8.03 (m, 4H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.10-6.77 (m, 2H), 4.86-4.18 (m, 5H), 3.94-3.57 (m, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.48 (d, J=3,7 Гц, 6H), 2.37-1.58 (m, 6H), 1.27-1.08 (m, 3H). (Соединение 61).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.13 (dd, J=7,8, 6,1 Гц, 2H), 7.99 (d, J=9,8 Гц, 2H), 7.52 (d, J=17,9 Гц, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.83 (t, J=71,9 Гц, 1H), 6.80 (t, J=71,9 Гц, 1H), 4.29 (d, J=25,2 Гц, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.42 (dd, J=10,6, 4,4 Гц, 1H), 3.21 (q, J=8,3 Гц, 2H), 3.09 (d, J=22,7 Гц, 2H), 2.46 (d, J=7,9 Гц, 6H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). (Соединение 85).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (dt, J=12,7, 7,7 Гц, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.93 (t, J=72,1 Гц, 1H), 4.78-4.62 (m, 2H), 4.52 (t, J=12,8 Гц, 2H), 4.21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3.87-3.58 (m, 3H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.75-2.53 (m, 3H), 2.47 (d, J=15,4 Гц, 6H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.16 (t, J=7,9 Гц, 2H), 1.78 (d, J=62,1 Гц, 1H), 1.21-1.10 (m, 3H). (Соединение 88).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.18 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8.06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.93-7.76 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 6.76 (t, J=72,9 Гц, 1H), 4.29-3.39 (m, 6H), 3.23-2.91 (m, 6H), 2.38-2.47 (d, J=25,5 Гц, 6H), 2.09-1.60 (m, 3H), 1.23 (s, 6H). (Соединение 93).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.13 (ddd, J=23,5, 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7.96 (d, J=10,1 Гц, 1H), 7.72 (d, J=13,9 Гц, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.45 (ddd, J=13,6, 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7.38 (d, J=71,9 Гц, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.44-3.22 (m, 5H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.57 (q, J=8,5 Гц, 1H), 2.45 (d, J=5,8 Гц, 6H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.93-1.64 (m, 4H), 1.22 (d, J=7,5 Гц, 6H). (Соединение 113).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.24 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dt, J=15,0, 7,7 Гц, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.94 (t, J=71,9 Гц, 1H), 4.60 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4.50 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.15 (q, J=9,9 Гц, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.91 (q, J=3,5, 3,0 Гц, 4H). (Соединение 127).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.20 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.16 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7.38 (t, J=73,7 Гц, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.74-2.48 (m, 5H), 2.44 (d, J=2,9 Гц, 6H), 2.26-1.68 (m, 6H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.99 (d, J=6,7 Гц,

3H). (Соединение 130).

¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.21 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7.38 (t, J=73,7 Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.83-2.51 (m, 5H), 2.44 (d, J=4,1 Гц, 6H), 2.31-1.70 (m, 6H), 1.46-1.14 (m, 1H), 1.00 (d, J=6,3 Гц, 3H). (Соединение 131).

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (dt, J=15,2, 7,7 Гц, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.93 (t, J=71,9 Гц, 1H), 4.55 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4.37 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3.94-3.35 (m, 5H), 3.17-2.82 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.16-1.46 (m, 10H). (Соединение 135).

¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35-8.30 (m, 1H), 8.23 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8.18 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 8.12 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (dt, J=13,6, 7,7 Гц, 2H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.40 (t, J=73,2 Гц, 1H), 4.62-4.25 (m, 4H), 3.58-3.07 (m, 5H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 4H), 2.45 (d, J=5,5 Гц, 6H), 2.26-1.80 (m, 4H). (Соединение 142).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8.18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dt, J=14,9, 7,7 Гц, 2H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J=73,2 Гц, 1H), 4.56-4.01 (m, 7H), 3.50 (s, 2H), 3.45-3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.45 (d, J=5,5 Гц, 6H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 3H). (Соединение 146).

Примеры сравнения

Соединение следующего примера сравнения (как показано в табл. 9) получали по существу как описано в примере 7 в WO2018119266.

Таблица 9

No. примера сравнения	Химическое название	Структура
1	(2S,2'S)-1,1'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(цианометокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил)бис(метилен))-бис(пиперидин-2-карбоновая кислота)	

Анализ связывания PD-1/PD-L1 (Alphascreen).

Анализы проводили в стандартном черном полистироловом 384-луночном планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала серийно разводили в ДМСО, а затем добавляли в лунки планшета с последующим добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. В реакционный 384-луночный планшет (6008280, PerkinElmer) добавляли по 100 нл/лунку соединения с помощью Echo и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин. В этот реакционный 384-луночный планшет добавляли по 5 мкл/лунку 4X растворов PD-L1, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин и добавляли по 5 мкл/лунку 4X растворов PD-1, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при 25°C в течение 15 мин. Концентрации соединений составляли 300, 100, 33,33, 11,11, 3,70, 1,23, 0,41, 0,137, 0,046, 0,015, 0 нМ, соответственно. В указанный выше реакционный 384-луночный планшет добавляли по 10 мкл/лунку 2X акцепторных гранул anti-6xHis AlphaLISA и раствор донорных гранул стрептавидина (PerkinElmer-AL356F), центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при 25°C в темноте в течение 120 мин. Считывали значение сигнала AlphaLISA с помощью ридера Envision. Определение IC₅₀ проводили путем подбора кривой процента контрольной активности в зависимости от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.

Соединения по настоящему изобретению, проиллюстрированные в Примерах, показали значения IC₅₀ в следующих диапазонах: "*" означает "0,1 нМ < IC₅₀ ≤ 5 нМ"; "***" означает "5 нМ < IC₅₀ ≤ 50 нМ"; "****" означает "IC₅₀ > 50 нМ".

Данные, полученные для соединений Примеров с использованием описанного выше анализа связывания PD-1/PD-L1 (Alphascreen), приведены в табл. 10.

Таблица 10

№. Пр.	IC ₅₀ (нМ)	№. Пр.	IC ₅₀ (нМ)	№. Пр.	IC ₅₀ (нМ)	№. Пр.	IC ₅₀ (нМ)
1	0,89	80	**	159	*	238	2,3
2	0,2	81	**	160	*	239	0,99
3	89	82	*	161	*	240	**
4	1,4	83	**	162	**	241	**
5	0,4	84	*	163	**	242	*
6	4,3	85	*	164	**	243	2,5
7	0,61	86	11	165	*	244	2
8	0,75	87	*	166	**	245	3,8
9	18	88	*	167	**	246	1,8
10	19	89	*	168	*	247	5,2
11	33	90	0,88	169	*	248	**
12	1,1	91	*	170	**	249	**
13	26	92	*	171	*	250	*
14	1,2	93	*	172	0,3	251	**
15	0,5	94	1,9	173	0,93	252	*
16	1,1	95	1,4	174	21	253	4,7
17	1,2	96	0,6	175	3,4	254	16
18	164	97	*	176	0,9	255	2,3
19	1,3	98	*	177	0,94	256	***
20	1,6	99	0,82	178	3,9	257	4,4
21	0,59	100	*	179	*	258	**
22	25	101	2,2	180	*	259	*
23	7,7	102	18	181	*	260	**
24	0,98	103	0,13	182	*	261	*
25	0,3	104	0,19	183	**	262	**
26	*	105	*	184	2,3	263	0,98
27	0,66	106	*	185	*	264	*
28	3,2	107	*	186	*	265	0,73
29	1,2	108	*	187	*	266	**
30	*	109	1,6	188	*	267	**
31	0,5	110	*	189	*	268	*
32	3,8	111	*	190	0,2	269	**
33	1,5	112	*	191	**	270	**
34	1,3	113	0,5	192	**	271	*
35	0,91	114	1	193	**	272	1,9
36	1,1	115	*	194	**	273	**

37	*	116	*	195	**	274	*
38	*	117	*	196	**	275	**
39	2,4	118	78	197	**	276	*
40	*	119	1,9	198	***	277	*
41	**	120	1,1	199	**	278	*
42	*	121	0,6	200	**	279	*
43	**	122	*	201	***	280	5,7
44	1,1	123	*	202	0,37	281	1,3
45	*	124	*	203	12	282	**
46	**	125	*	204	*	283	**
47	*	126	*	205	*	284	**
48	*	127	3,1	206	1,4	285	*
49	*	128	0,14	207	**	286	*
50	*	129	1,7	208	114	287	*
51	*	130	*	209	1,4	288	1,5
52	*	131	2,3	210	*	289	0,66
53	*	132	2	211	*	290	*
54	6,3	133	*	212	8,4	291	*
55	0,57	134	*	213	**	292	**
56	0,83	135	*	214	***	293	11
57	1,2	136	*	215	2,8	294	*
58	0,79	137	*	216	*	295	**
59	2,5	138	*	217	0,67	296	12
60	*	139	*	218	*	297	26
61	1,6	140	*	219	*	298	**
62	2,6	141	*	220	*	299	***
63	5,7	142	*	221	*	300	***
64	1,8	143	*	222	*	301	**
65	1,3	144	*	223	*	302	0,29
66	1,8	145	*	224	*	303	1,6
67	6,7	146	*	225	2	304	27
68	2,4	147	*	226	4,7	305	0,87
69	0,49	148	**	227	4,1	306	1,5
70	3,3	149	*	228	4,3	307	*
71	0,37	150	*	229	6,9	308	*
72	0,98	151	*	230	1,5	309	*
73	0,42	152	*	231	78	310	*
74	1,1	153	*	232	7,8	311	*
75	10	154	**	233	41	312	*
76	32	155	*	234	0,52	313	*
77	1,2	156	*	235	1,8	314	8
78	*	157	*	236	290	315	*
79	*	158	*	237	2,7	316	**

Фармакокинетический анализ.

Взрослым самкам мышей С57 вводили однократную дозу тестируемых соединений с 10% ДМСО,

10% Kolliphor®HS 15 и 80% физиологического раствора в качестве эксципиентов, причем указанным мышам (n=9) было осуществлено пероральное введение (внутрижелудочно) в дозе 100 мг/кг. Время забора крови: 15, 30 мин, 1, 2, 4, 7, 24 ч. Приблизительно 0,1 мл цельной крови собирали из ретроорбитального венозного сплетения у 3 мышей в каждый момент времени и помещали в пробирки, содержащие K₂-EDTA в качестве антикоагулянта. Цельную кровь центрифугировали при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму переносили в центрифужные пробирки и хранили при -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в образцах плазмы анализировали с помощью жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Данные о концентрации в плазме от времени для отдельных животных анализировали с использованием Microsoft Excel 2010. Некомпаративная модель была включена в анализ концентрации. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonlin (версия 4.1; Pharsight). Данные представлены в табл. 11.

Взрослым самкам мышей C57 вводили однократную дозу тестируемых соединений с 15% ДМСО, 10% Kolliphor®HS 15 и 75% физиологического раствора в качестве эксципиентов, причем указанным мышам (n=3) было осуществлено пероральное введение (внутрижелудочно) в дозе 5 мг/кг. Время забора крови: 30 мин, 2, 4 ч. Приблизительно 0,1 мл цельной крови собирали из ретроорбитального венозного сплетения и помещали в пробирки, содержащие K₂-EDTA в качестве антикоагулянта. Цельную кровь центрифугировали при 4°C и 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму переносили в центрифужные пробирки и хранили при -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в образцах плазмы анализировали с помощью жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Данные по концентрации в плазме в зависимости от времени для отдельных животных анализировали с использованием Microsoft Excel 2010. Данные представлены в табл. 12.

Таблица 11

Но. Пр.	Доза (мг/кг)	T _{1/2} (час)	T _{max} (час)	C _{max} (нг/мл)	AUC (час*нг/мл)
Пр. сравнения №.1	100	1,94	1	76	196
2	100	3,30	0.5	218	271
3	100	0,39	1	374	461
5	100	5,07	4	2597	25686
8	100	3,97	4	974	8243
12	100	7,97	2	1383	14536
14	100	6,20	1	589	3453
15	100	9,83	1	931	5711
16	100	4,80	4	1473	20947
95	100	6,48	4	2033	22866
98	100	4,47	1	1007	8699
28	100	2,79	1	1283	5805
29	100	4,67	1	3720	42711
108	100	21,7	1	713	10139
31	100	9,81	1	1003	6605
33	100	11,00	4	727	8915
34	100	6,99	4	4257	56146
36	100	8,26	1	1667	21381

61	100	5,37	4	8653	117700
62	100	9,69	4	4280	46470
63	100	5,80	1	2923	43669
64	100	7,20	7	4317	61468
65		10,74	4	2457	40371
100	100	10,5	4	18900	235468
171	100	3,66	1	965	3474
175	100	3,63	2	1627	19943
314	100	5,43	2	6353	28971
190	100	3,57	1	1280	8572
243	100	6,93	1	4887	67353
244	100	7,01	2	5737	78121
88	100	NA	24	117333	2024036
74	100	8,20	4	4463	59508
93	100	NA	4	9217	162649
103	100	23,40	4	5587	96382

Таблица 12

№. Пр.	Доза (мг/кг)	Концентрация (нг/мл)		
		0,5 ч	2 ч	4 ч
Пр. сравнения №.1	5,0	NA	NA	NA
5	5,0	43,9	55,7	61,2
10	5,0	80,9	221	214
13	5,0	79,3	241	301
18	5,0	303	642	626
22	5,0	68,6	155	81,1
23	5,0	46,2	148	94,7
34	5,0	46,8	136	154
56	5,0	19,9	192	155
57	5,0	27,1	149	90,0
66	5,0	NA	137	111

047234

67	5,0	143	418	462
70	5,0	36,4	151	158
72	5,0	42,6	140	132
80	5,0	247	299	167
81	5,0	115	468	383
85	5,0	75,9	146	135
89	5,0	21,3	124	109
101	5,0	178	640	579
102	5,0	85,9	282	292
103	5,0	48,9	185	135
114	5,0	65,6	237	152
117	5,0	121	319	243
127	5,0	61,3	253	216
131	5,0	108	301	470
136	5,0	673	736	545
142	5,0	211	243	171
144	5,0	243	386	222
162	5,0	277	670	441
164	5,0	294	877	853
165	5,0	376	404	219
191	5,0	520	1167	1333
192	5,0	469	440	268
195	5,0	256	255	125
197	5,0	527	741	369
198	5,0	674	1440	1097
201	5,0	428	792	527
203	5,0	819	1026	833
204	5,0	740	872	820
205	5,0	1002	1437	1420
209	5,0	21,4	54,9	19,2
227	5,0	36,9	149	114
231	5,0	36,9	160	156

233	5,0	143	322	296
237	5,0	58,5	178	186
241	5,0	102	234	294
242	5,0	90,4	223	202
245	5,0	101	237	191
246	5,0	87,2	261	285
248	5,0	89,0	271	369
252	5,0	694	2873	4153
253	5,0	42,3	199	181
272	5,0	66,1	198	141
276	5,0	131	291	238
280	5,0	33,6	171	113
283	5,0	522	1173	965
285	5,0	39,1	80,0	41,8
286	5,0	20,5	73,8	52,2
288	5,0	8,36	25,4	9,68
293	5,0	6,68	10,8	3,57
294	5,0	80,4	193	186
299	5,0	27,9	212	89,2
304	5,0	131	150	74,2
317	5,0	20,6	88,5	44,3

NA: нет данных.

Как видно из табл. 11 и табл. 12, иллюстративные соединения по настоящему изобретению демонстрируют неожиданно лучшие фармакокинетические свойства, чем известные соединения, см. пример сравнения No. 1.

Анализ NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток).

Биоанализ блокады PD-1/PD-L1 содержит два типа клеток: эффекторные клетки PD-1, которые представляют собой Т-клетки Jurkat, экспрессирующие hPD-1 и репортерные гены люциферазы; и клетки PD-L1 aAPC/CHO-K1, которые представляют собой клетки CHO-K1, экспрессирующие hPD-L1, и активируют белки клеточной поверхности TCR. Антитело или низкомолекулярное соединение инкубируют с этими двумя типами клеток в течение определенного периода времени, и количество продукта определяют с помощью люциферазного реагента Bio-Glo и хемиллюминесцентного метода, для того чтобы показать влияние антитела или низкомолекулярного соединения на PD-1/PD-L1 взаимодействие.

Буфер для анализа: 49,5 мл RPMI-1640; 0,5 мл FBS.

Клеточная среда: 36 мл Ham's F-12; 4 мл FBS.

Реакционный процесс:

1) в первые сутки клетки PD-L1 aAPC/CHO-K1 восстанавливали, клетки суспендировали и подсчитывали в среде для восстановления клеток. Клетки разбавляли клеточной средой до концентрации $2,65 \cdot 10^5$ /мл. Высеивали клетки при плотности 6000 клеток/лунку в 384-луночные планшеты, инкубатор на 16-24 ч;

2) соединение разбавляли ДМСО до концентрации 5 мМ. Этот 5 мМ раствор использовали в качестве первой концентрации и проводили 3-кратное градиентное разбавление, всего 9 градиентов концентрации, и десятую концентрацию использовали в качестве ДМСО контроля;

3) антитело Атезолизумаб в качестве положительного контроля разбавляли буфером для анализа до концентрации 4 мкг/мл. Указанную концентрацию 4 мкг/мл использовали в качестве первой концентрации и проводили 2,5-кратное градиентное разбавление, всего 9 градиентов концентрации, и десятую концентрацию использовали в качестве контрольного буфера для анализа;

4) аспирировали среду из указанного 384-луночного планшета. Добавляли по 10 мкл/лунку соединения в этот 384-луночный планшет и инкубировали в течение 2 ч;

5) эффекторные клетки PD-1 восстанавливали, клетки суспендировали и подсчитывали в среде для восстановления клеток. Клетки разбавляли клеточной средой до концентрации $8,75 \cdot 10^5$ /мл. Высеивали клетки при плотности 8000 клеток/лунку в 384-луночные планшеты стадии 4, инкубатор на 17 ч;

6) в реакционный 384-луночный планшет стадии 5 добавляли по 20 мкл/лунку люциферазного реа-

гента Bio-Glo и инкубировали при 25°C в течение 5-30 мин;

7) считывали значение RLU (единицы относительной люминесценции) с помощью мультипланшетного ридера Envision. Экспериментальные данные наносили на график, используя концентрацию соединения в качестве значения X и RLU в качестве значения Y.

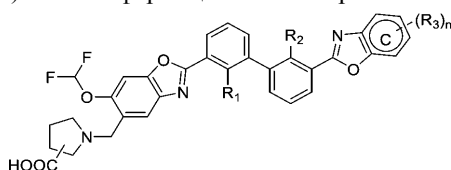
Результаты выражали в виде значения EC₅₀, которое представлено в табл. 13.

Таблица 13

№. Пр.	EC ₅₀ (нМ)
5	317
103	254
317	4697
318	3225

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (III)

где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из галогена, CN, C₁₋₆алкила или -OCH₃;

кольцо С представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, который содержит 1 гетероатом N;

R₃ представляет собой галоген, -(CH₂)_s-NR₄R₅, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксил, гидроксил, CN; причем указанные C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксил возможно замещены одним или более заместителями R₆;

R₄ и R₅ каждый независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила, или C₃₋₆гетероцикла, имеющего 1 гетероатом O, где указанные C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероцикл возможно замещены одним или более заместителями R₆; или

R₄ и R₅ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями R₆, где 4-10-членное гетероциклическое кольцо возможно дополнительно имеет 1 гетероатом, независимо выбранный из N, S или O;

R₆ представляет собой галоген, гидроксил, оксо, CN, -(CH₂)_k-NR₇R₈, -COR₇, -S(O)₂R₇, или R₆ выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, фенила, C₅₋₆гетероарила, C₃₋₁₀гетероциклического кольца, где указанные C₅₋₆гетероарил и C₃₋₁₀гетероциклическое кольцо содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O; где C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкоксил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, фенил, C₅₋₆-гетероарил и C₃₋₁₀-гетероциклическое кольцо, каждый(ое) независимо возможно замещен(о) одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₈алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, =O, =S, -OH, этокси, пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, -SCH₃, -SC₂H₅, формальдегидной группы, -COCH₃, циано, нитро, CF₃, -OCF₃, amino, диметиламино, -S(O)₂-C₁₋₄-алкила и ацетила;

R₇ и R₈ каждый независимо выбран из H, гидроксила или -NH₂, или R₇ и R₈ каждый независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила или C₃₋₆гетероциклоалкила, где указанный C₃₋₆гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом O; где указанные C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксил и C₃₋₆гетероциклоалкил, каждый независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₈алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, =O, =S, -OH, этокси, пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, -SCH₃, -SC₂H₅, формальдегидной группы, -COCH₃, циано, нитро, CF₃, -OCF₃, amino, диметиламино, S(O)₂-C₁₋₄-алкила и ацетила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

k равен 0 или 1;

s равен 1.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₃ представляет собой галоген, -(CH₂)_s-NR₄Rs, -CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксил, причем указанные C₁₋₄алкил и C₁₋₄алкоксил возможно замещены одним или более заместителями R₆.

3. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ представляет собой галоген, гидроксил, оксо, CN, -(CH₂)_k-NR₇R₈, -COR₇, -S(O)₂R₇, или R₆ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, фенила, C₅₋₆гетероарила, C₃₋₁₀гетероциклического кольца, где указанные C₅₋₆гетероарил и C₃₋₁₀гетероциклическое кольцо содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O, предпочтительно R₆ представляет собой гало-

ген, гидроксил, оксо, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}-(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкил-OH}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенил}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинил}$, $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$, фенил, $\text{C}_{5-6}\text{гетероарил}$, $\text{C}_{3-10}\text{гетероциклическое кольцо}$, где указанные $\text{C}_{5-6}\text{гетероарил}$ и $\text{C}_{3-10}\text{гетероциклическое кольцо}$ содержат 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O, более предпочтительно R_6 представляет собой галоген, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкил-OH}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкил-NH-CH}_3$, $-\text{NH-C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-4}\text{галогеналкил}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$, фенил, $\text{C}_{5-6}\text{гетероарил}$, $\text{C}_{3-6}\text{гетероциклил}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{алкил}$.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из галогена, CN, $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$;

кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, и указанный 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом N;

R_3 представляет собой галоген, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}_4\text{R}_5$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$, где указанные $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ и $-\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$ возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{C}_{1-4}\text{галогеналкила}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкоксила}$, $\text{C}_{5-6}\text{гетероарила}$, фенила, карбоксила, аминоксила или $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{алкила}$;

R_4 и R_5 каждый независимо выбран из H, $-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ или $\text{C}_{3-6}\text{гетероциклила}$, имеющего 1 гетероатом O, где указанные $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ или $\text{C}_{3-6}\text{гетероциклил}$ возможно замещены галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, группами $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-4}\text{галогеналкил}$, $-\text{C}_{3-6}\text{гетероциклил}$, $-\text{NH-C}_{1-4}\text{алкил}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{алкил}$; или

R_4 и R_5 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, оксо, галогена, групп $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкоксил}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкил-OH}$, $-\text{C}_{1-4}\text{алкил-NH-CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{алкил}$;

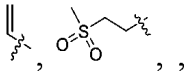
n выбран из 0, 1, 2 или 3;

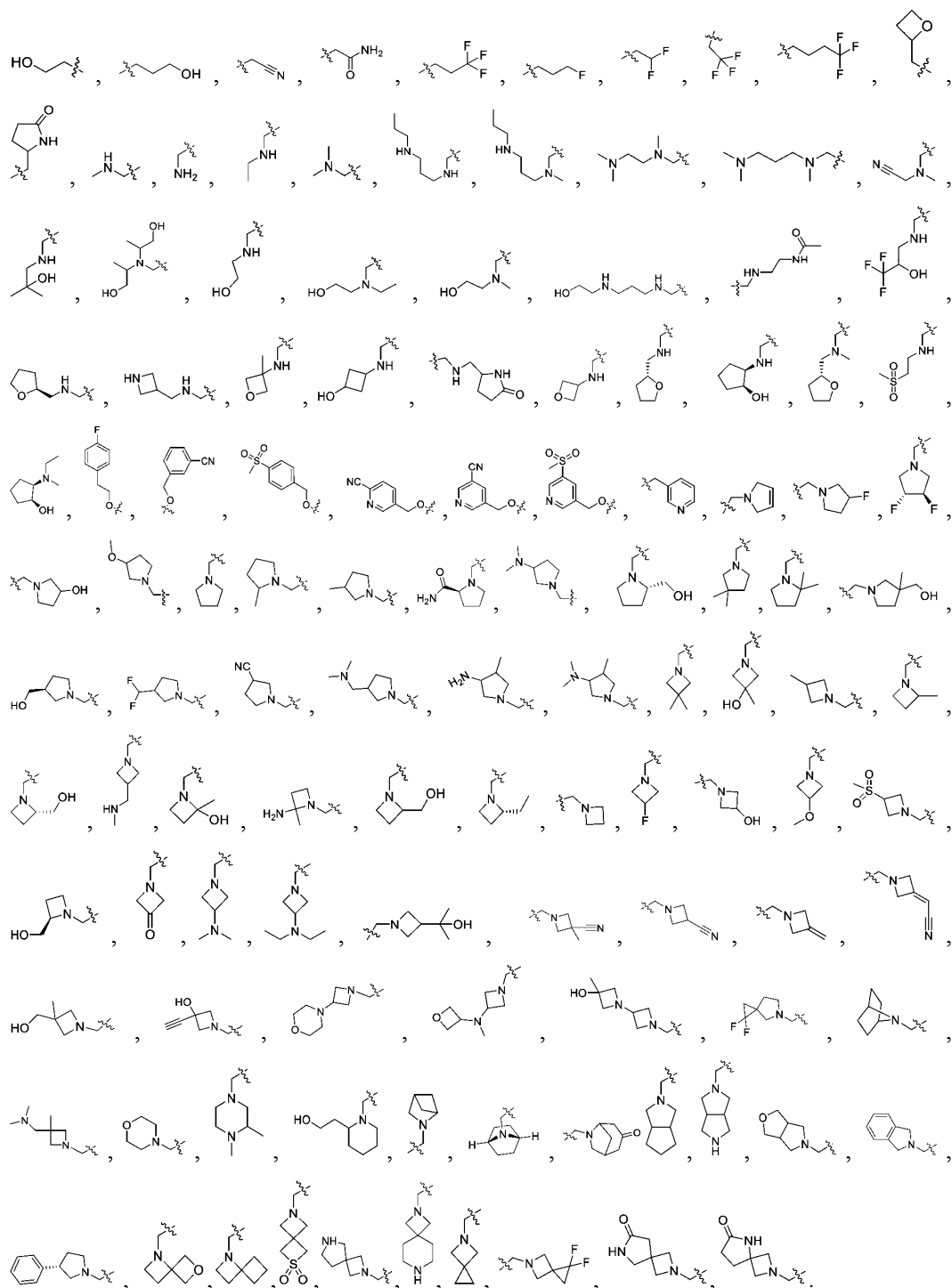
s равен 1.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$ или $-\text{O-CH}_3$, предпочтительно R_1 выбран из $-\text{CH}_3$, F или $-\text{O-CH}_3$.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из $-\text{CH}_3$, F, Cl или Br, предпочтительно R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{CN}$,





8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой следующее:

- 1) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)(метил)аминометил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 2) (2'S)-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил)бис(метилен)ди)-L-пролин;
- 3) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(((S)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 4) ((2-(2'-циано-3'-(6-(дифторметокси)-5-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-(дифторметокси)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 5) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-L-пролин;
- 6) ((6-(дифторметокси)-2-(3'-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-

тически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

10. Применение соединения по любому из пп.1-8 для изготовления лекарственного средства для усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, где пациент имеет заболевание, ассоциированное с ингибированием взаимодействия между PD-1 (белок программируемой клеточной смерти-1) и PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1).

11. Применение фармацевтической композиции по п.9 для изготовления лекарственного средства для усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, где пациент имеет заболевание, ассоциированное с ингибированием взаимодействия между PD-1 и PD-L1.

12. Применение по п.10 или 11, где заболевание представляет собой рак, предпочтительно указанный рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почек, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

