(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990643 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.10.18

(51) Int. Cl. ***C07D 413/14*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

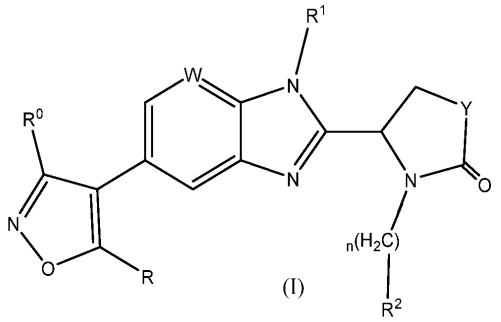
(31) **1617630.7**
(32) **2016.10.18**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2017/053152**
(87) **WO 2018/073586 2018.04.26**

(71) Заявитель:
СЕЛЛСЕНТРИК ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:
Пегг Нил Энтони, Онионс Стюарт Томас, Таддей Дэвид Майкл Эдриен, Шэннон Джонатан, Паолетта Сильвия, Браун Ричард Джеймс, Смит Дон, Харботтл Гарет (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Соединение, которое представляет собой арилимидазолилизоксазол формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

Соединение обладает активностью модулятора активности P300 и/или CBP и применяется для лечения рака, в частности рака предстательной железы.

201990643 A1

201990643 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится ряду новых арилимидазолилизоксазолов и их применению в качестве модуляторов активности p300 и/или CBP.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Генетические и эпигенетические модификации имеют критическое значение для всех стадий прогрессирования раковых заболеваний, и было показано, что эпигенетическое подавление экспрессии (сайленсинг) имеет большое значение в дисрегуляции генов, вовлеченных во все важные аспекты рака (Jones, P.A., Baylin, S.B. (2007) "The epigenomics of cancer", *Cell*, Vol. 128, стр. 683-692). Первичные эпигенетические модификации, опосредующие регуляцию, включают метилирование ДНК и посттрансляционную модификацию гистонов. Последняя включает метилирование, ацетилирование и убиквитинилирование. Было показано, что агенты, деметилирующие ДНК, и ингибиторы гистондеацетилазы обладают противоопухолевой активностью, и ряд агентов был одобрен для применения в лечении злокачественных гематологических заболеваний. Ферменты, опосредующие модификацию гистонов, включая гистонацетилтрансферазы (HAT), которые ацетилируют гистоны и белки, не относящиеся к гистонам, являются представителями волны второго поколения мишеней для вмешательства с применением низкомолекулярных лекарственных средств.

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний и занимает второе место среди лидирующих причин смертности от рака у мужчин. Для лечения клинически локализованного заболевания обычно используют хирургическое вмешательство или лучевую терапию. Для пациентов, у которых после радикального лечения регулярно возникает рецидив, или у пациентов с локорегионарным или метастатическим заболеванием, основной задачей является долговременный контроль заболевания. Обычно он включает ряд гормональных средств лечения,

подавляющих сигнализацию андрогенового рецептора (AR, АР) поскольку выживаемость и прогрессирование раковых опухолей предстательной железы сильно зависят от AR. Хотя терапевтические средства, мишенью которых является AR, подавляют рост опухоли, они редко обеспечивают устранение заболевания, и возникает устойчивость к терапии за счет восстановленной функции AR. Прогрессирование до такого 'кастрационно-резистентного' рака предстательной железы (CRPC, КРРПЖ) представляет летальный фенотип заболевания. По оценкам КРРПЖ имеют 50-60% пациентов, у которых развилось метастатическое заболевание. Недавно несколько новых терапевтических агентов были одобрены для лечения КРРПЖ. Однако они обладают лишь ограниченной клинической эффективностью и служат только для увеличения периода прогрессирования. Соответственно, для дальнейшего прогресса в лечении КРРПЖ необходимы новые и переносимые агенты.

Прогрессирование КРРПЖ обуславливает множество клеточных механизмов. Во всех случаях приобретение фенотипа КРРПЖ опосредуется повторной активацией каскада AR (андрогенового рецептора). Ацетилтрансфераза p300 напрямую регулирует уровни AR и сигнальную активность AR в клетках рака предстательной железы (Zhong *et al.*, 'p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis,' *Cancer Res.*, Vol. 74, стр. 1870-1880, 2014). Соответственно, терапевтическая модуляция активности p300 оказала бы влияния на все известные адаптивные механизмы, которые приводят к развитию КРРПЖ. Одобренные терапевтические средства и терапевтические средства, и средства, проходящие клинические испытания, нацелены в основном на один или другой их этих клеточных механизмов. Модуляция активности p300 непосредственно дает возможность более широкой модуляции активности AR при КРРПЖ, чем та, которая обеспечивается применяемыми в настоящее время и другими экспериментальными стратегиями. Дополнительно, было показано, что механизмы резистентности к недавно одобренным агентам являются AR-зависимыми (Cai, C. *et al.*, (2011) 'Intratumoral *de novo* steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors', *Cancer Res.*, Vol. 71, стр. 6503-6513).

Соответственно, модуляция p300 должна ингибировать резистентность к современным средствам терапии и возможно обеспечит повышенную и стабильную эффективность и большие возможности клинического применения .

Как и p300, CREB (связывающий белок, содержащий элемент, чувствительный к циклической АМФ) – связывающий белок (CBP) представляет собой ацетилтрансферазу, которая действует на ко-активатор транскрипции в клетках человека. И CBP, и p300 имеют единственный бромдомен (BRD) и домен лизинацетилтрансферазы (KAT), которые участвуют в посттрансляционной модификации и рекрутировании гистонов и негистоновых белков. Имеет место высокое сходство последовательностей CBP и p300 в консервативных функциональных доменах (см. Duncan A. Hay *et al*, JACS 2014, 135, 9308-9319). Соответственно, модулирование активности CBP является перспективным путем лечения некоторых видов рака. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например, ингибировать, активность p300 и/или CBP, представляют интерес для терапии рака.

Опухоли, которые несут мутации, приводящие к потере функции, в CBP становятся зависимыми от p300 и исключительно чувствительными к ингибированию p300 (см. Ogiwara et al. 2016 Cancer Discovery. 6; 430-445). И наоборот, опухоли с мутациями в p300 исключительно чувствительны к ингибированию CBP. Генетический анализ показывает, что такие мутации, приводящие к потере функции, несут до 15% как немелкоклеточных, так и мелкоклеточных опухолей легких. Аналогичные мутации также обнаруживаются в до 25% раковых опухолей мочевого пузыря. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например, ингибировать, активность p300 и/или CBP, представляют интерес для терапии рака применительно к опухолям с такими молекулярными изменениями.

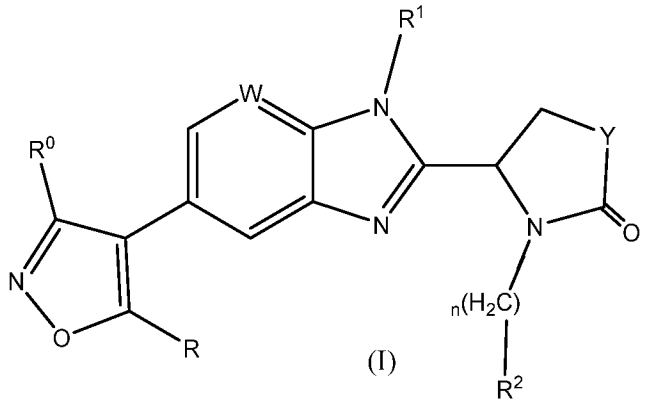
Кроме того, CBP/p300 регулирует экспрессию ключевых белков контрольных точек иммунитета, таких как CTLA4/PD-L1 (см. Casey et al., Science. 352; p227-231, 2016) и играет важную роль в дифференцировке и функционировании регуляторных Т-клеток, которые участвуют в избегании иммунного ответа опухолями. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например, ингибировать, активность p300 и/или CBP,

представляют интерес для терапии рака в комбинации с агентами, мишенью которых является онко-иммунная система.

Краткое описание изобретения

В настоящей работе обнаружено, что ряд новых соединений обладает активностью, модулирующей активность p300 и/или CBP. Соответственно, эти соединения могут быть полезны в лечении рака, в частности, рака предстательной железы.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложено соединение, которое представляет собой арилимидазолилизоксазол Формулы (I):



(I)

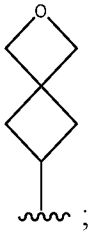
,

где:

каждый из R^0 и R, которые являются одинаковыми или разными, представляет собой H или C_1-C_6 алкил, который является незамещенным или содержит в качестве заместителей OH, -OC(O)R' или OR', где R' представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил;

W представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой группу, которая является замещенной или незамещенной и выбрана из C-связанного 4-6-членного гетероциклила; C_3-C_6 циклоалкила; C_1-C_6 алкила, который является незамещенным или замещен C_6-C_{10} арилом, 5-12-членным гетероарилом, C_3-C_6 циклоалкилом, OH, -OC(O)R' или OR', причем R' соответствует приведенному выше определению; и спиро-группы следующей формулы



;

Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$;

n представляет собой 0 или 1;

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_6-C_{10} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3-C_6 циклоалкила и C_5-C_6 циклоалкенила, причем эта группа является незамещенной или замещенной, и при этом C_6-C_{10} арил необязательно соединен с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая арилимидазолилизоксазол Формулы (I), соответствующий приведенному выше определению или его фармацевтически приемлемая соль фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одной или более дополнительных химиотерапевтических агентов, например, указанных ниже.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен арилимидазолилизоксазол Формулы (I), соответствующий приведенному выше определению, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве модулятора активности p300 и/или CBP.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин “замещенный” включает вытекающее из смысла положение, что замещение должно соответствовать допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения (т.е., соединения, которое не претерпевает спонтанных трансформаций, таких как перегруппировка с циклизацией или отщепление). В некоторых вариантах реализации один атом может быть замещен одним или большим числом заместителей, при условии, что такая замена соответствует допустимой

валентности этого атома. В некоторых вариантах реализации замещена группа может быть замещена одной группой-заместителем или она может содержать несколько (больше одного) заместителей при нескольких атомах углерода. Если любая группа, определенная в настоящем документе, является замещенной, она обычно содержит в качестве заместителя R^{10}, определенный ниже. Группа может, например, быть содержать в качестве заместителей одну, две или три R^{10}, определенных ниже.

В некоторых арилимидазолилизоксазолах Формулы (I), в зависимости от природы заместителя, могут присутствовать хиральные атомы углерода, и, соответственно, эти соединения могут существовать в виде стереоизомеров. Настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, такие как стереоизомерные формы соединений Формулы (I), включая энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацематы. Различные стереоизомерные формы можно разделить или отделить друг от друга обычными способами, или любой отдельный изомер можно получить путем обычного стереоселективного или стереоспецифического синтеза.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах и следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие таутомерные формы.

Следует понимать, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат и кислотные, и основные группы, и, соответственно, при некоторых значениях pH могут существовать в форме цвиттерионов.

Также следует понимать, что любой атом, присутствующий в соединении согласно настоящему изобретению, может присутствовать в форме любого доступного природного изотопа. Например, атом углерода может представлять собой ^{12}C или ^{13}C. Атом водорода может представлять собой ^{1}H или ^{2}H (дейтерий).

В настоящем тексте термины "лечить" и "лечение" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений, таких как распространение или развитие рака. "Лечение" может также означать увеличение продолжительности

выживания по сравнению с ожидаемым выживанием в отсутствие лечения. Те, что нуждается с лечении, включают тех, у кого уже есть состояние или нарушение, а также тех, кто склонен к приобретению состояния или нарушения или тех, у которых нужно предотвратить состояние или нарушение.

Выражение "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с пациентом, которого ими лечат.

C_{1-6} алкильная группа или фрагмент является линейной или разветвленной. C_{1-6} алкильная группа обычно представляет собой C_{1-4} алкильную группу или C_{1-2} алкильную группу. Примеры C_{1-6} алкильных групп и фрагментов включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил (т.е., 3-метилбут-1-ил), трет-пентил (т.е., 2-метилбут-2-ил), неопентил (т.е., 2,2-диметилпропан-1-ил), н-гексил, изо-гексил (т.е., 4-метилпентан-1-ил), трет-гексил (т.е., 3-метилпентан3-ил) и неопентил (т.е., 3,3-диметилбутен-1-ил). Обычно C_{1-6} алкильная группа представляет собой метил (Me). Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два алкильных фрагмента, эти алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными. C_{1-6} алкильная группа является незамещенной или замещенной, обычно одной или большим числом групп R^{10}, определенных ниже. Например, C_{1-6} алкильная группа является незамещенной или замещена 1, 2 или 3 группами R^{10} как определено ниже.

C_{1-6} алкиленовая группа или фрагмент является замещенной или незамещенной, линейной или разветвленной, насыщенной двухвалентной алифатической группой или фрагментом, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Обычно он представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу или фрагмент. Примеры включают метиленовые, этиленовые, н-пропиленовые и изо-пропиленовые группы группы и фрагменты. В более типичном случае она представляет собой метилен или этилен. Если алкиленовая группа замещена, она обычно замещена группой R^{10} как определено ниже.

C_{3-6} циклоалкильная группа или фрагмент представляет собой насыщенное одновалентное углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода. Соответственно, она представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное

карбоциклическое кольцо, содержащее только насыщенные связи. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В одном варианте реализации циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

5-12-членная N-содержащая гетероарильная группа или фрагмент представляет собой одновалентную 5-12-членную ароматическую гетероциклическую группу, которая содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота, обычно 1 или 2 атома N, и 0, 1 или 2 других гетероатомов, выбранных из O и S. Она присоединена через один из атомов N или C в своем кольце и является моноциклической или бициклической. В одном варианте реализации она представляет собой N-связанной. В другом варианте реализации она является C-связанной. Она может представлять собой, например, 5-7-членную N-содержащую моноциклическую гетероарильную группу, например 5- или 6-членную N-содержащую гетероарильную группу, такую как пирролил, имидазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил.

Примеры 5-12-членной, N-содержащей гетероарильной группы включают следующе группы: пирролил, имидазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил,тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, индолил, изоиндолил, индазолил, пирролопиридинил и пирролопиримидинил. В случае, когда она замещена 5-12-членная, N-содержащая гетероарильная группа обычно замещена одной или более, например, 1, 2 или 3, группами, выбранного из незамещенного C_{1-4} алкила и группы R^{10}, определенной ниже. В одном варианте реализации 5-12-членная, N-содерщазая гетероарильная группа является незамещенной.

4-6-членная C-связанная гетероциклическая представляет собой насыщенное одновалентное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S. Она присоединена через один из атомов C ее кольца. Примеры включают оксетан, тиетан, азетидин, пирролидин, пиперидин, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран и тетрагидрофуран. 4-6-членная C-связанная, гетероциклическая группа является незамещенной или замещенной, обычно группой R^{10}, определенной ниже. Она

может быть замещена по атому углерода в кольце или атому N или S кольца так, как это допускает валентность атома.

Группа галоген или гало представляет собой F, Cl, Br или I. В типичном варианте она представляет собой F, Cl или Br, в более типичном варианте, F.

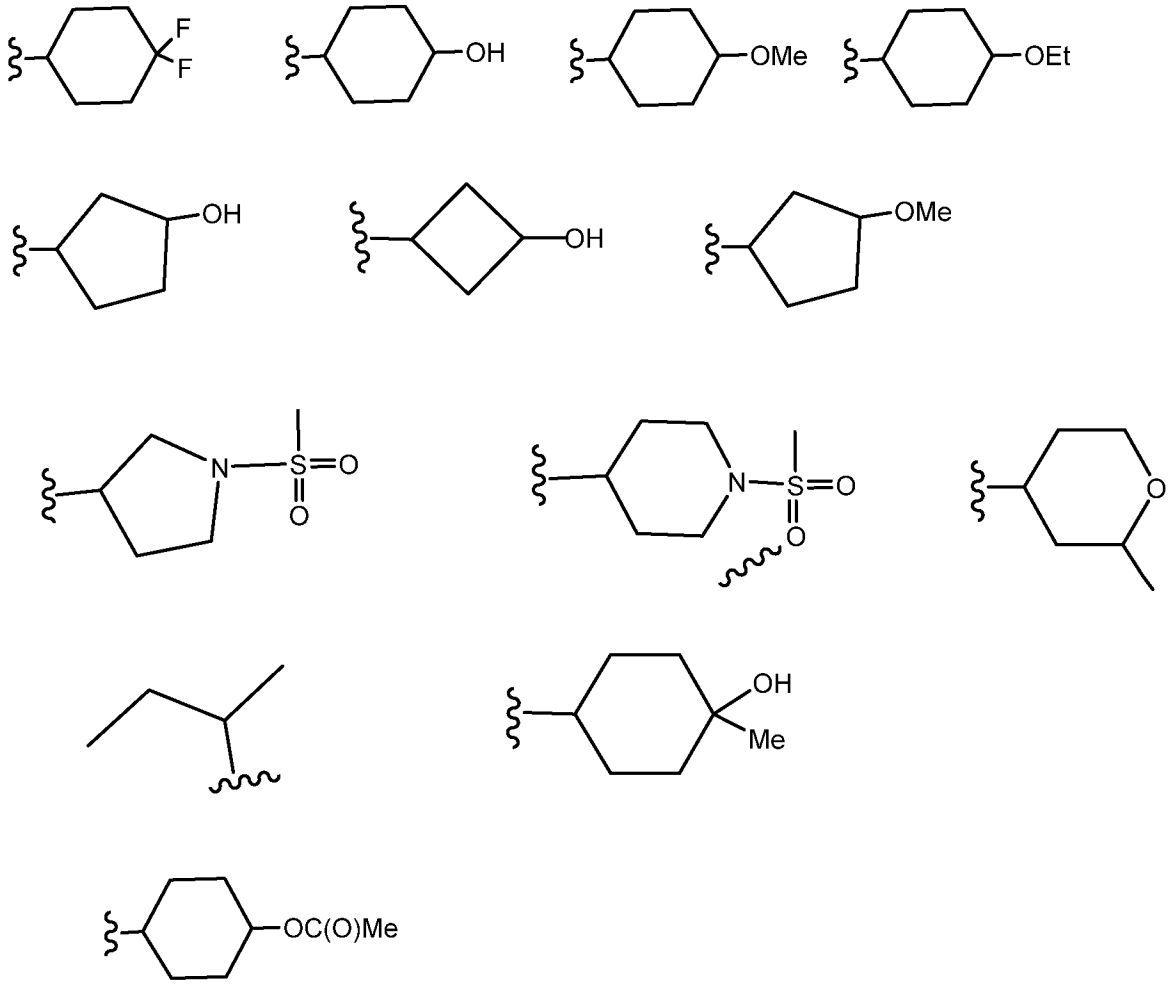
C_{1-6} алкокси-группа является линейной или разветвленной. Обычно она представляет собой C_{1-4} алкокси-группу, например, метокси-, этокси-, пропокси-, изо-пропокси-, н-пропокси-, н-бутокси-, сек-бутокси или трет-бутокси-группу. C_{1-6} алкокси-группа является незамещенной или замещенной, обычно одной или большим числом групп R^{10}, определенных ниже.

Если в формуле (I) R^1 является замещенным, заместители обычно представляют собой 1, 2 или 3 группы, в более типичном случае, 1 или 2 группы, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из $-SO_2Me$, $-SO_2$-циклопропил, оксо (=O), C_1-C_6 алкокси, OH, гидрокси(C_1-C_6)алкила, гало, $-NH_2$, OH, CN, -OC(O)R", -C(O)NHR", -NHC(O)R" и -COOR" , где R" представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном. В этом контексте типичный галоген представляет собой F или Cl.

4-6-членный гетероциклил обычно представляет собой пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил. В более типичном случае он представляет собой пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидротиопиран-4-ил. Пирролидинил и пиперидинил обычно замещены по атому N в кольце группами $-SO_2Me$ или C_1-C_6 алкил (например, метил). Тетрагидропиранил обычно замещен по атому C в кольце C_1-C_6 алкилом (например, метилом). Тетрагидротиопиранил обычно является ди-замещеннум по атому S в кольце оксо-группой.

C_3-C_6 циклоалкильная группа обычно представляет собой циклобутил, циклопропил или циклогексил. Циклоалкил обычно замещен 1 или 2 группами, выбранными из гало, OH и C_1-C_6 алкокси.

В определении R^1 C_1-C_6 алкил, замещённый 5-12-членным N-содержащим гетероарилом обычно представляет собой C_1-C_6 алкил, например, метил или этил, замещённый 5-12-членным N-содержащим гетероарилом, определенным выше. Типичные примеры R^1 в формуле (I), определенной выше, включают следующие группировки:



Каждый из R^0 и R в формуле (I) независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, который является незамещенным или замещен как определено выше. Соответственно, например, R^0 представляет собой H, и R представляет собой C_{1-6} алкил, который является незамещенным или замещен как определено выше; R представляет собой H, и R^0 представляет собой C_{1-6} алкил, который является незамещенным или замещен как определено выше; каждый из R^0 и R представляет собой H; или каждый из R^0 и R представляет собой C_{1-6} алкил, который является незамещенным или замещен как определено выше. В каждом из этих вариантом C_{1-6} алкил обычно представляет собой метил или этил, предпочтительно метил.

Целое n в формуле (I), определенной выше, равно 0 или 1, обычно 0.

В типичном случае Y представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, так, что содержащее его кольцо представляет собой 5- или 6-членное кольцо. Если Y представляет собой $-CH_2-$, кольцо представляет собой пирролидин-2-он. Если Y

представляет собой -CH_2CH_2-, кольцо представляет собой пиперидин-2-он. В более типичном случае Y представляет собой -CH_2CH_2-, и содержащее его кольцо представляет собой 6-членное кольцо пиперидин-2-она.

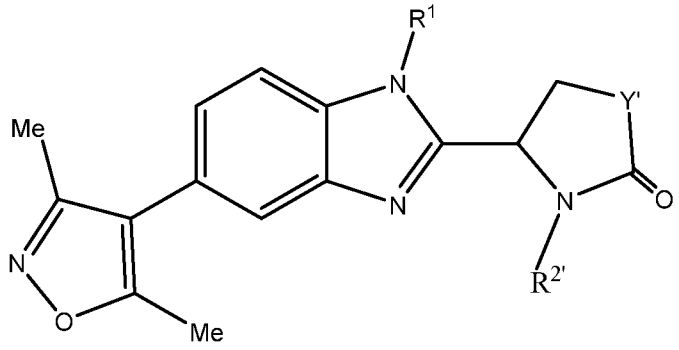
R^2 в типичном случае является ароматическим. Соответственно, в типичном случае он представляет содой C_6-C_{10} арильную или C_5-C_6 гетероарильную группу, где C_6-C_{10} арил необязательно соединен с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом. C_6-C_{10} арильная группа обычно представляет собой фенил или нафтил. C_6-C_{10} арильная группа, соединенная с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, обычно представляет собой тетрагидробензофуранильную группу.

Если R^2 представляет собой C_6-C_{10} арильную группу, например, фенил, он обычно будет моно-, ди- или три-замещенным. Заместителями являются 1, 2 или 3 группы, которые являются одинаковыми или разными и обычно выбраны из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, OH, циано и гало, причем алкильная и алкокси-группы каждая обычно замещена галогеном (гало). Гало в этом контексте в типичном случае представляет собой F или Cl.

Если C_6-C_{10} арильная группа представляет собой фенил, она обычно замещена 1, 2 или 3 группами, в более типичном случае, 1 или 2 группами. Эти 1 или 2 группы с типичном случае имеют мета- и/или пара- расположение на фенильном кольце. Эти группы в типичном случае выбраны из гало, OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и CN.

R^{10} выбран из незамещенного $C_{1\text{-}6}$ алкила, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкила, гало, OH, $C_{1\text{-}6}$ алкокси, -C(O)R'", -$C(O)_2$R'", -C(O)NR'"$_2$, оксо (=O), диоксо, -CH_2OR'", -$S(O)_m$R'" , -NR'"C(O) R'", -$S(O)_m$NR'"$_2$ и CF_3, причем m представляет собой 1 или 2, и каждый R'" независимо выбран из H и незамещенного $C_{1\text{-}6}$ алкила. В типичном случае R^{10} выбран из незамещенного $C_{1\text{-}6}$ алкила, гало, OH, $C_{1\text{-}6}$ алкокси, -C(O)R'", -C(O)NR'"$_2$, оксо (=O) и диоксо.

В одном предпочтительном варианте реализации арилимидазолилизоксазол согласно настоящему изобретению имеет следующую формулу (Ia):



(Ia)

где

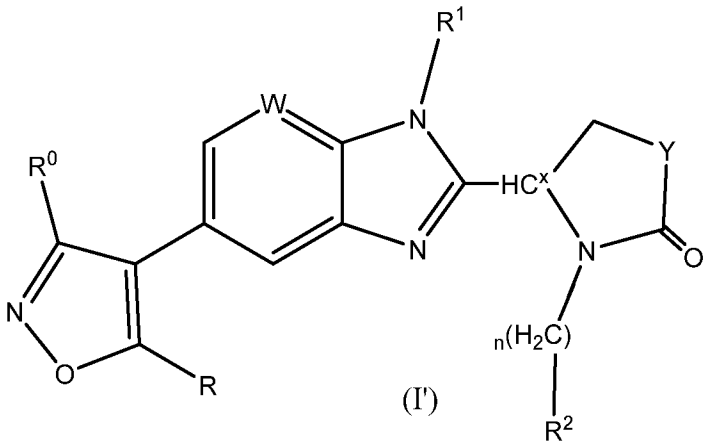
R^1 соответствует приведенному выше для формулы (I) определению;

Y' представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; и

$R^{2'}$ представляет собой группу, выбранную из C_6-C_{10} арила, необязательно соединенного с 5- или 6-гетероциклическим кольцом, и C_5-C_6 гетероарила, причем эта группа является незамещенной или моно-, ди- или три-замещенной.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержат асимметричные или хиральные центры и существовать в различных стереоизмерных формах. Структурные формулы (I) и (Ia) выше охватывают все стереоизомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, включая диастереомеры, энантиомеры и рацемические смеси. Диастереомерsы и энантиомеры могут быть получены за счет стереоселективных стратегий синтеза, например, путем энантиомерного синтеза.

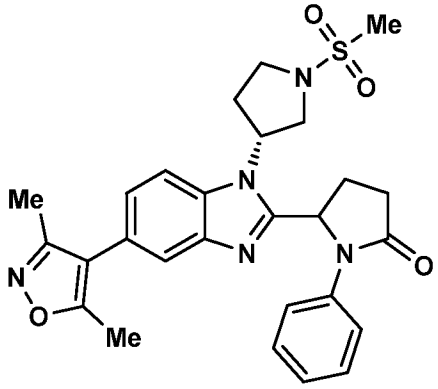
В соединениях согласно настоящему изобретению может иметь место стереоизомерия из-за присутствия асимметричного атома углерода в кольце пиперидин-2-она или пирролидин-2-она. Соответственно, как показано на структурной формуле ниже:

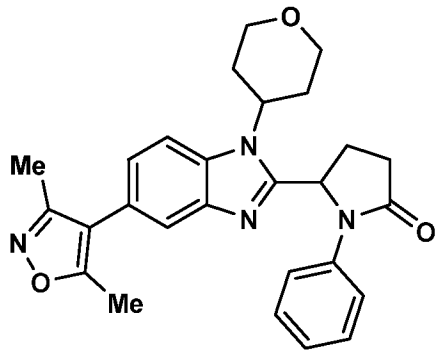
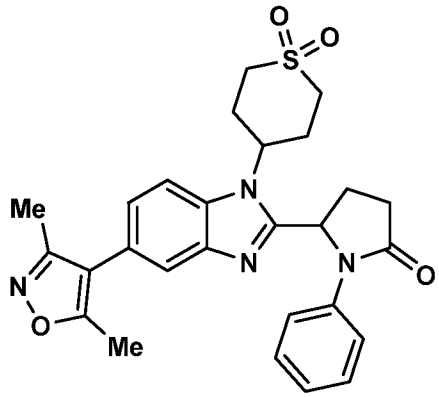
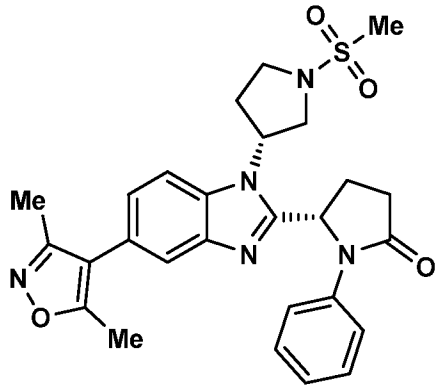
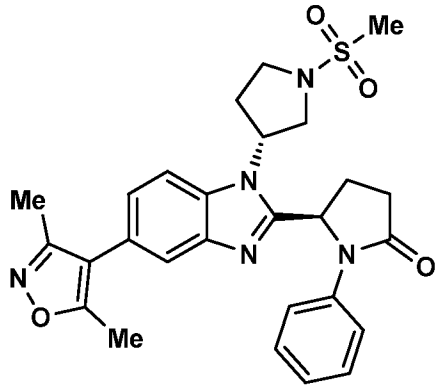


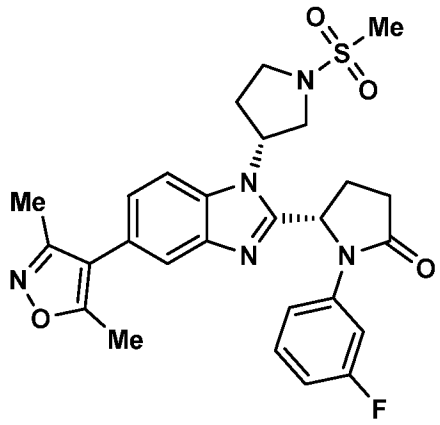
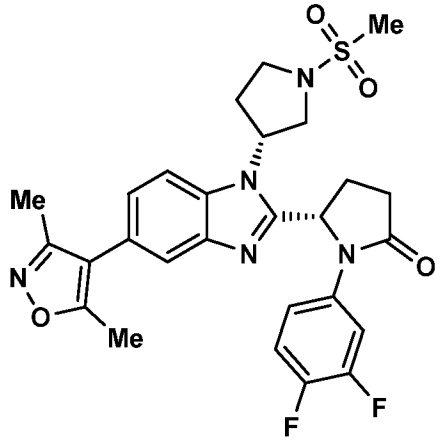
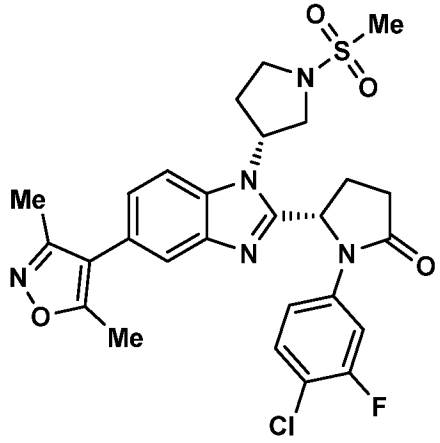
(I')

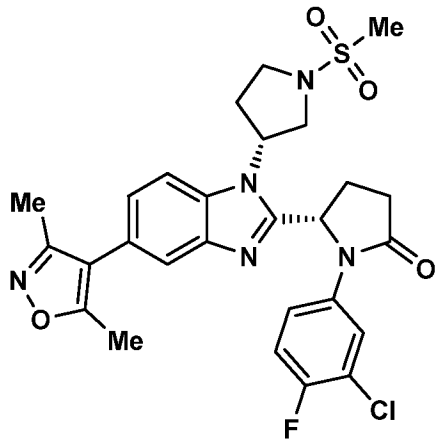
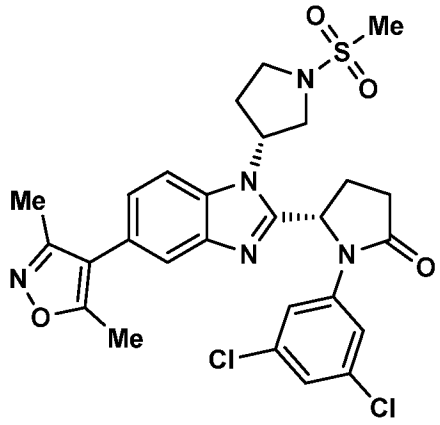
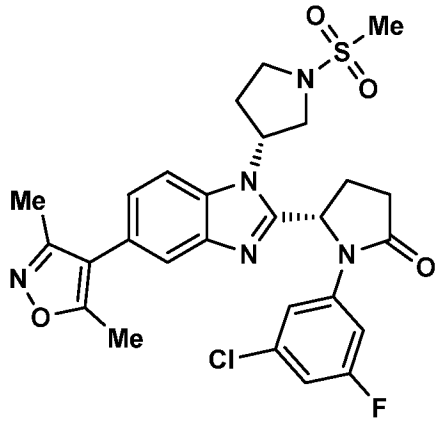
углеродный центр C^x является хиральным и каждый из R, R^0, W, R^1, Y, R^2 и n соответствует приведенному выше для формулы (I) определению. Хиральность в положении C^x означает, что соединение согласно настоящему изобретению может быть рацемическим или оптически чистым. В случае оптически чистого соединение, оно может представлять собой R-энантиомер или S-энантиомер, обычно S-энантиомер.

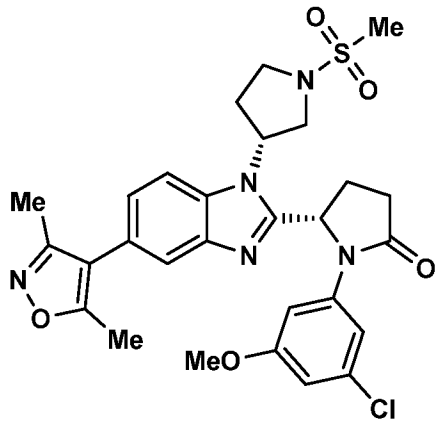
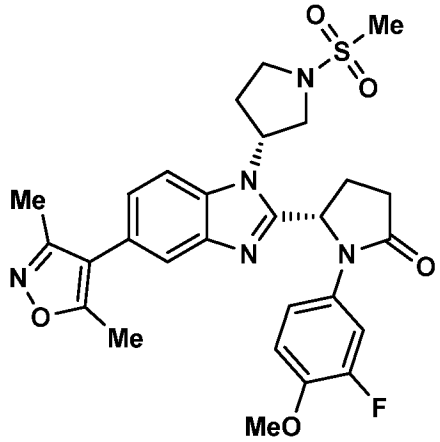
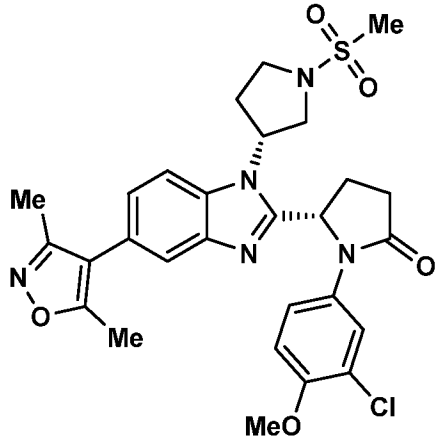
Конкретные примеры соединений согласно настоящему изобретению включают соединения, приведенные в таблице:

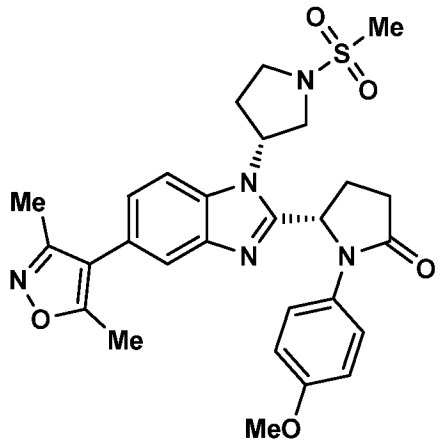
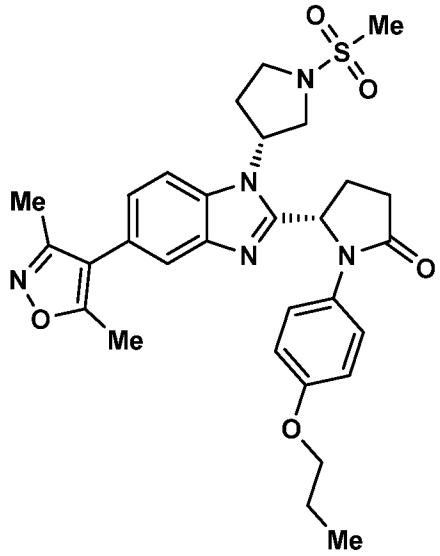
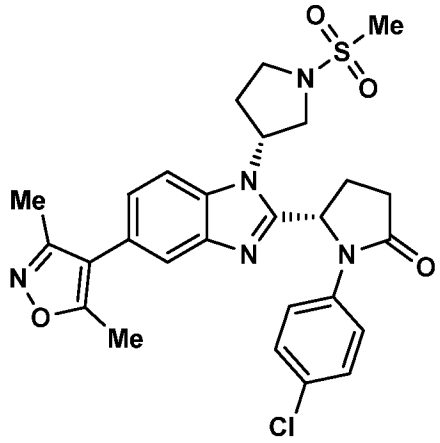
№	Структура	Название
1		5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

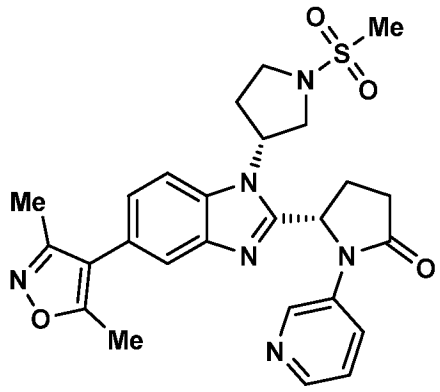
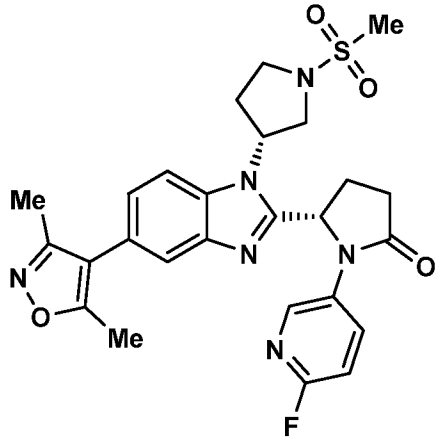
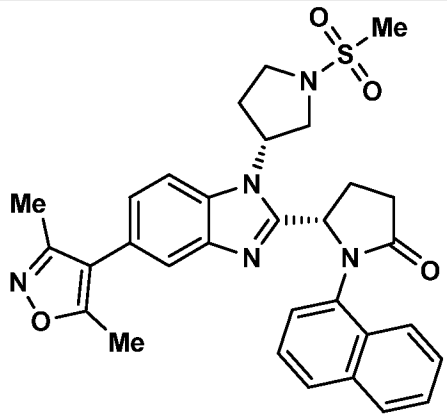
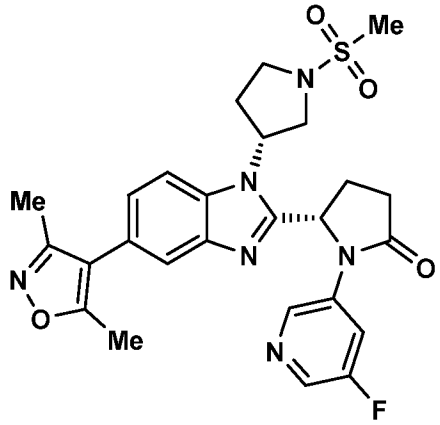
2		5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он
3		5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он
4		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он
5		(*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

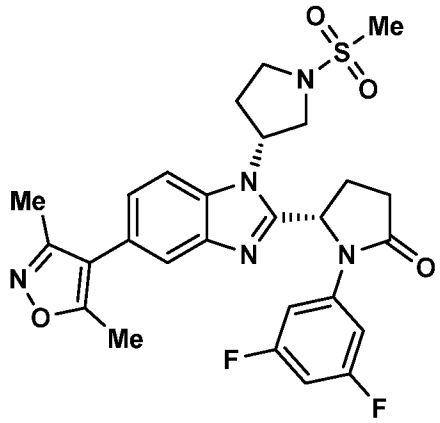
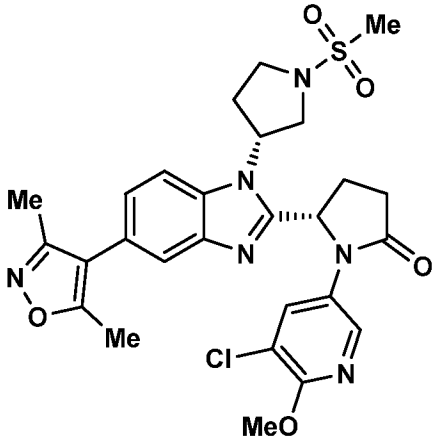
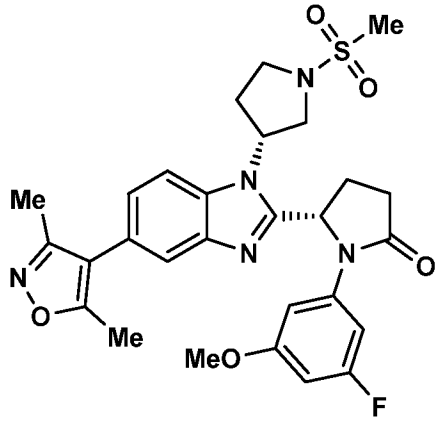
6		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он
7		*(S)*-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
8		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

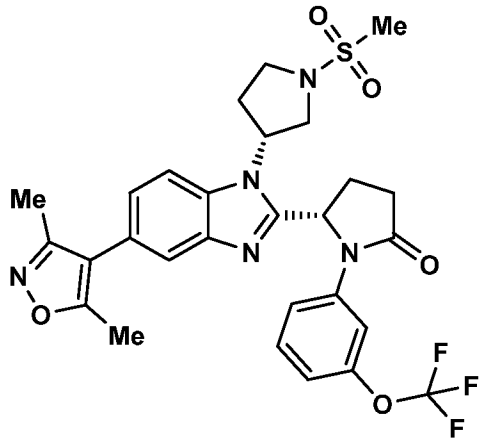
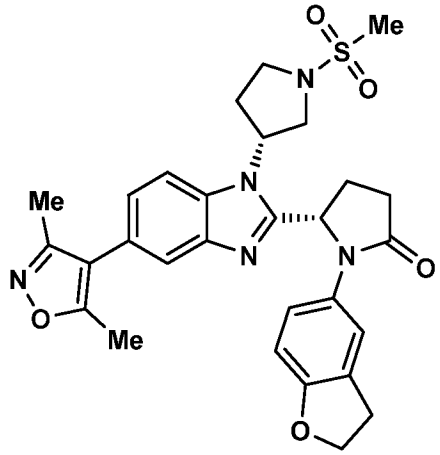
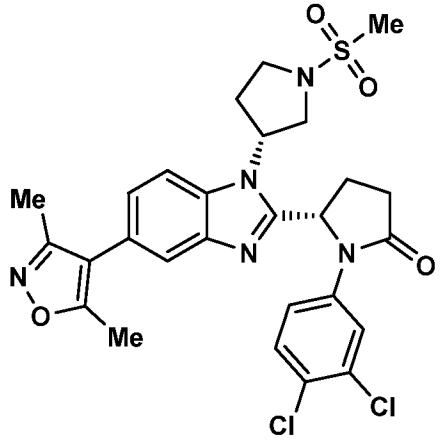
9		(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
10		*(S)*-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
11		(*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

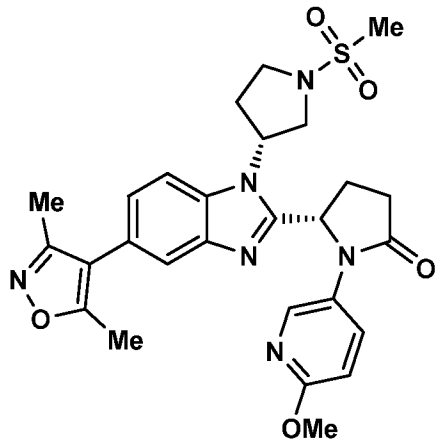
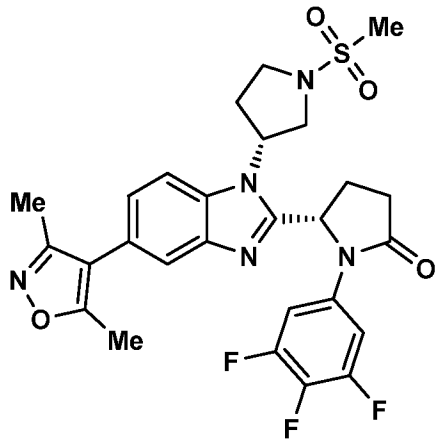
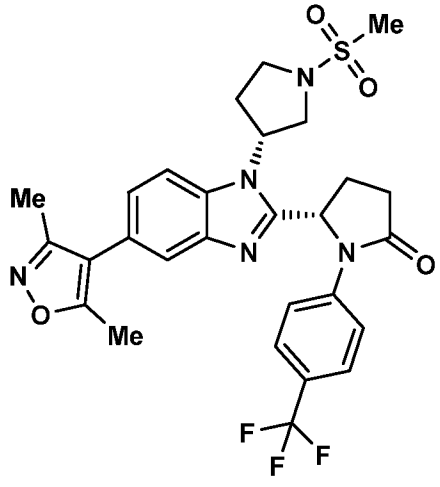
12		(*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
13		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
14		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

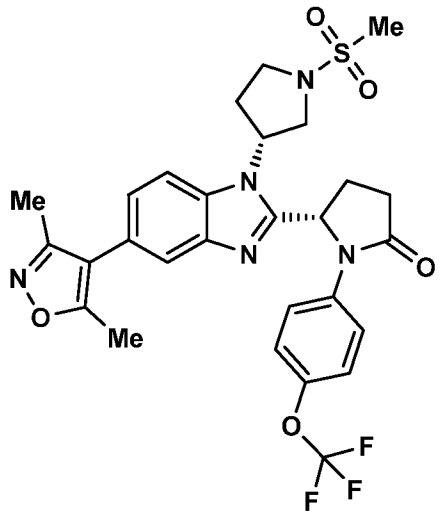
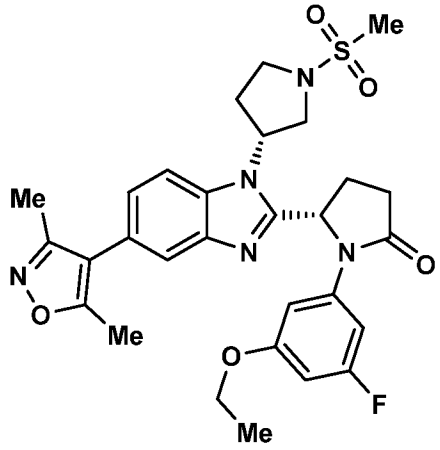
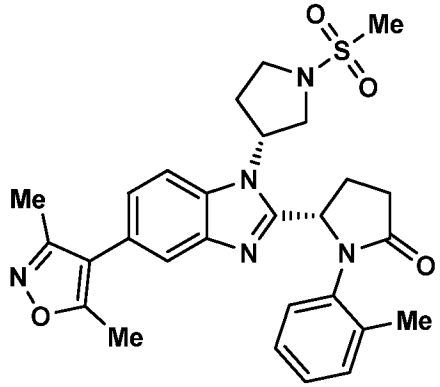
15		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-он
16		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-пропоксифенил)пирролидин-2-он
17		(*S*)-1-(4-хлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

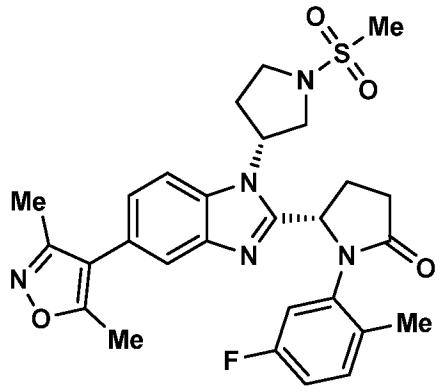
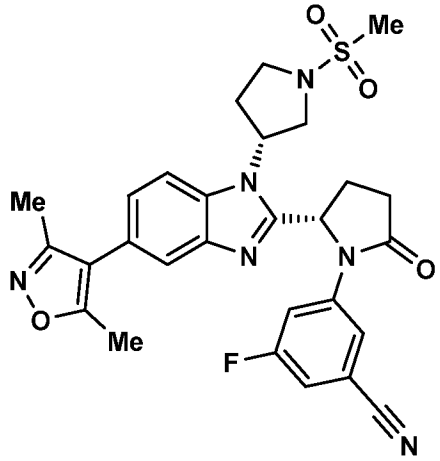
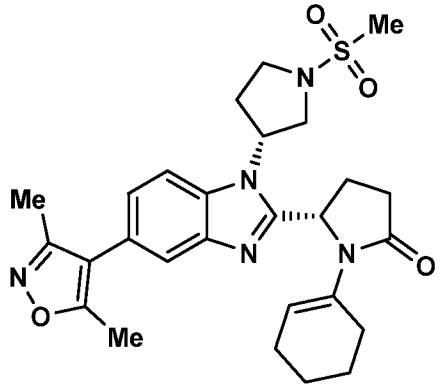
18		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он
19		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он
20		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он
22		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он

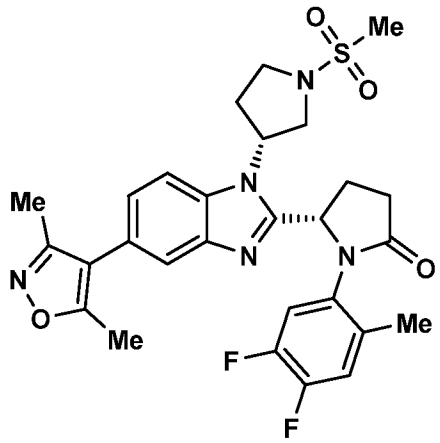
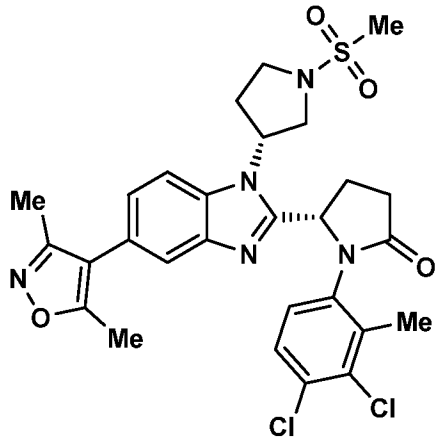
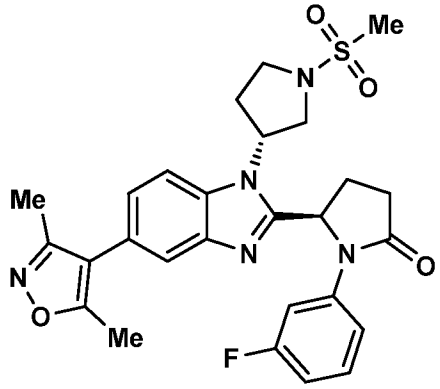
23		(*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
24		(*S*)-1-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
25		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-он

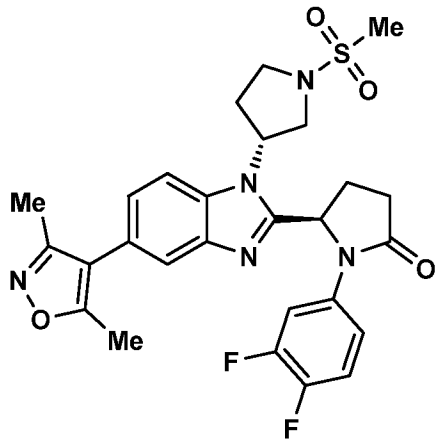
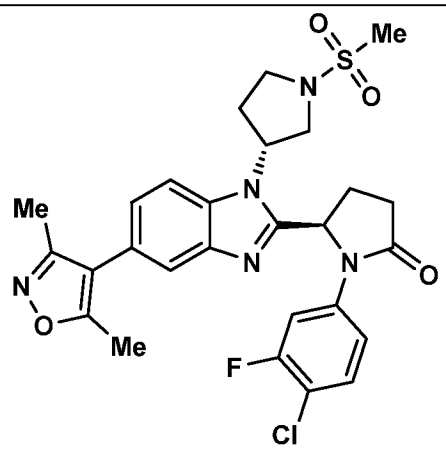
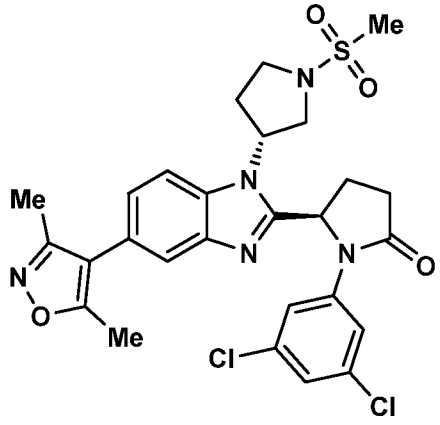
26		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-он
27		(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
28		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

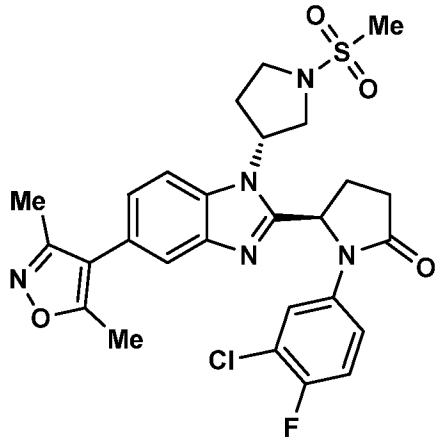
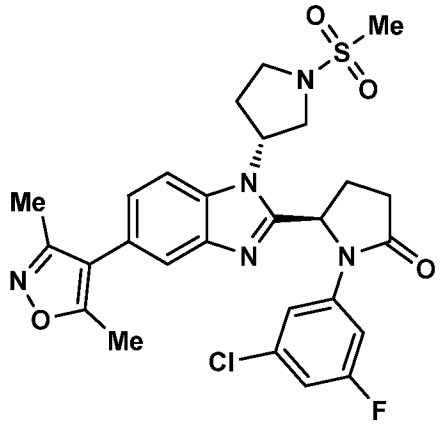
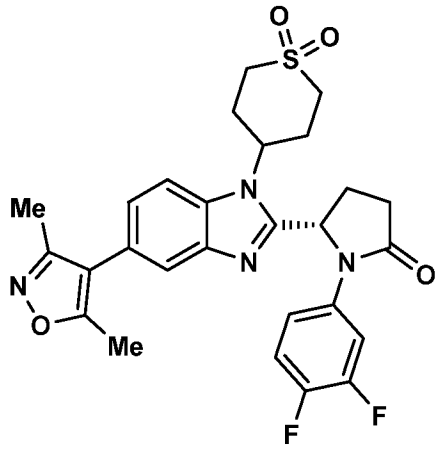
29		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он
30		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он
31		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он

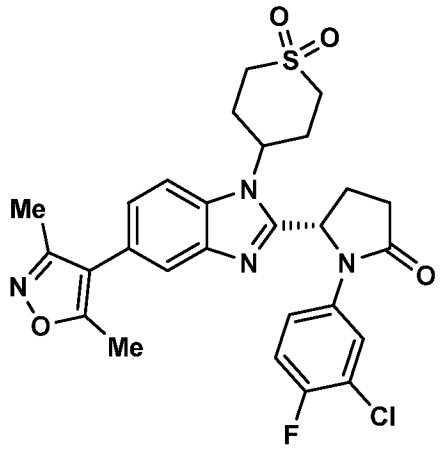
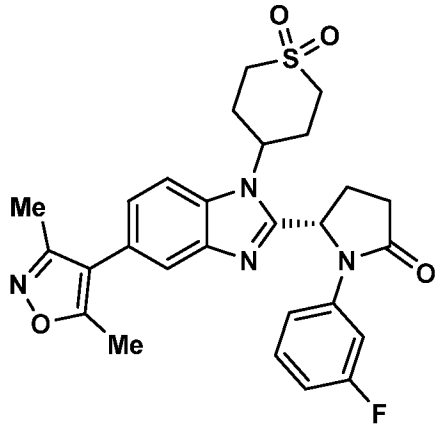
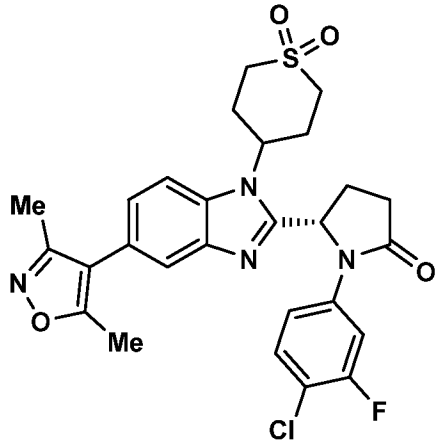
32		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-он
33		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-этокси-5-фторфенил)пирролидин-2-он
34		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(*o*-толил)пирролидин-2-он

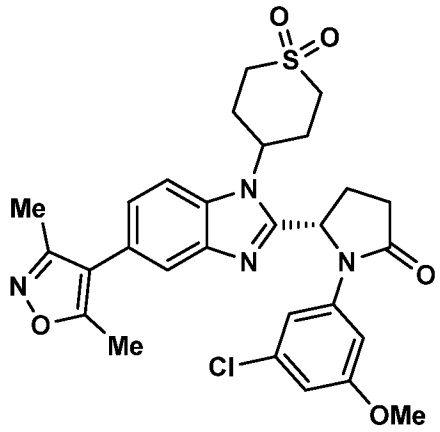
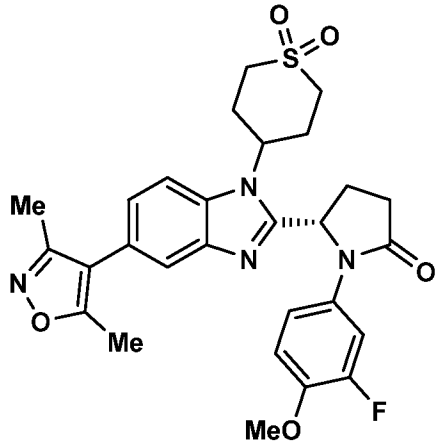
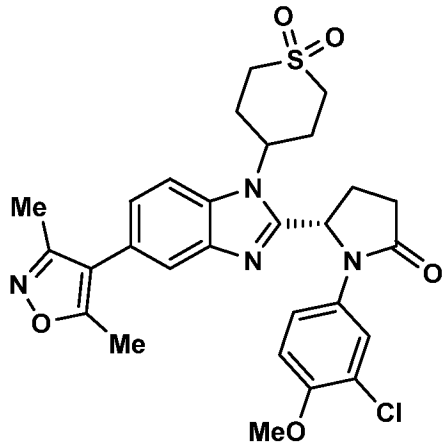
35		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)пирролидин-2-он
36		3-((*S*)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил
37		(*S*)-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

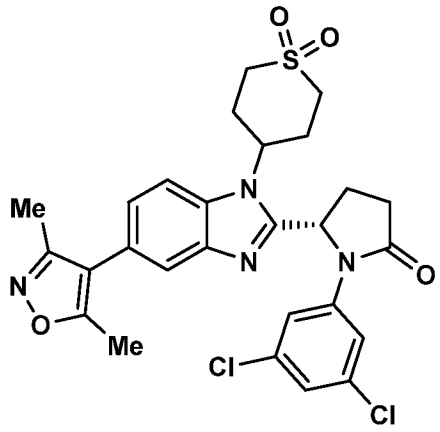
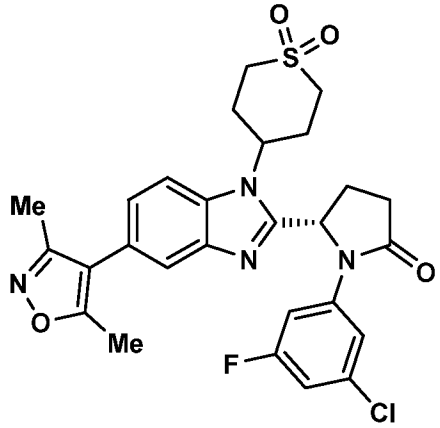
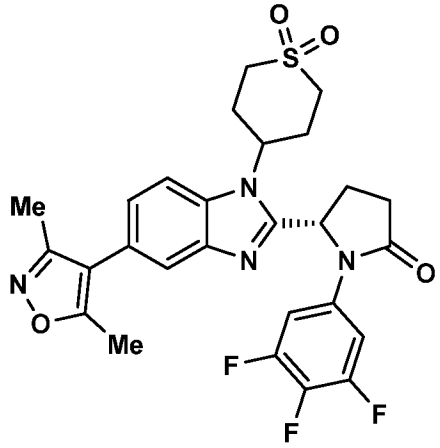
38		(*S*)-1-(4,5-дифтор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
39		(*S*)-1-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
40		(*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он

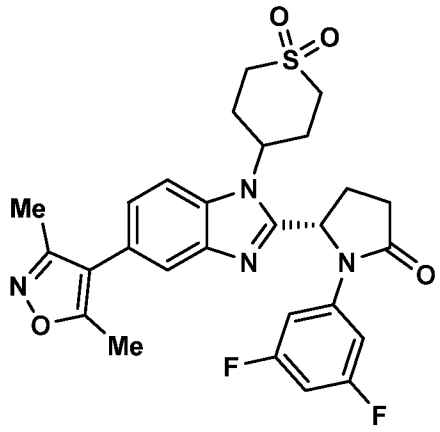
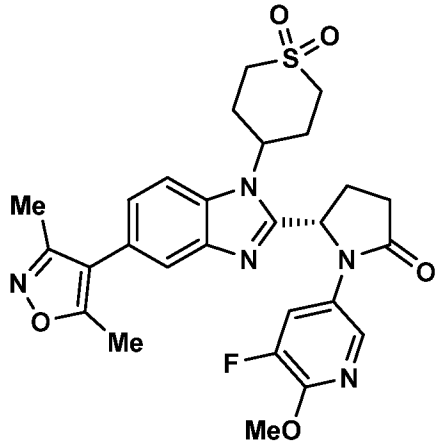
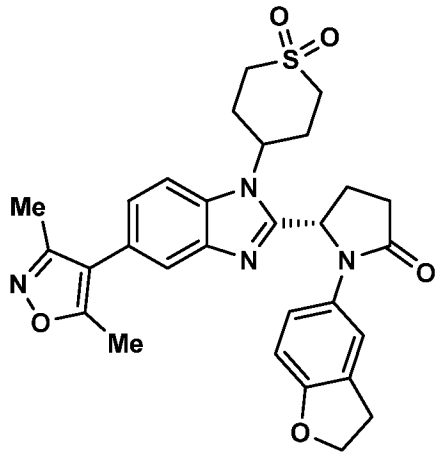
41		(*R*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
42		(*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
43		(*R*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

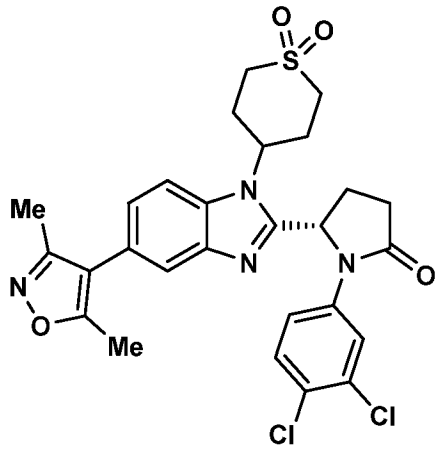
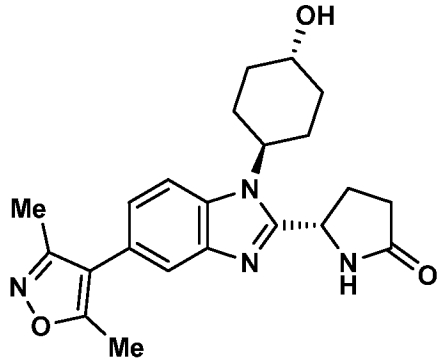
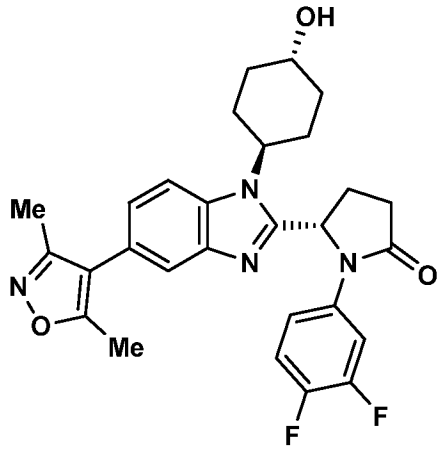
44		(*R*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
45		(*R*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
46		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

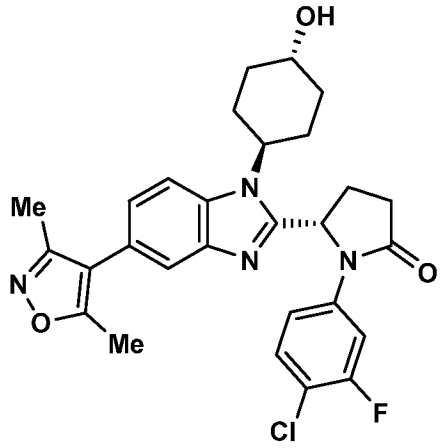
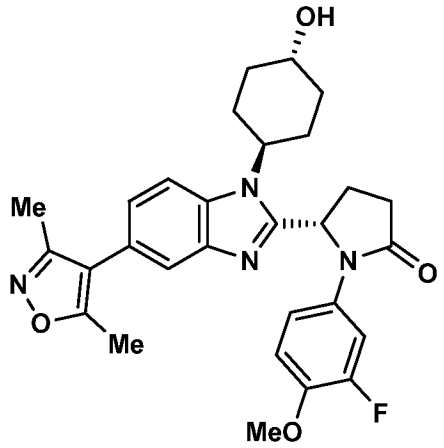
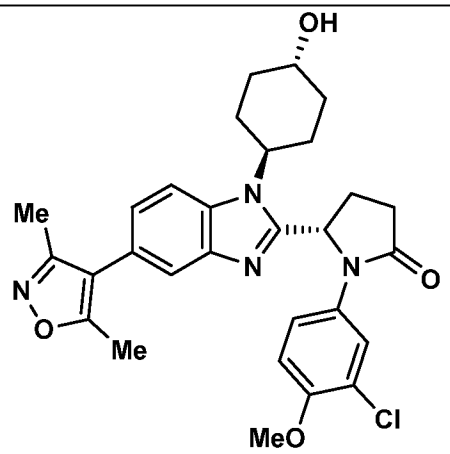
47		(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
48		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он
49		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

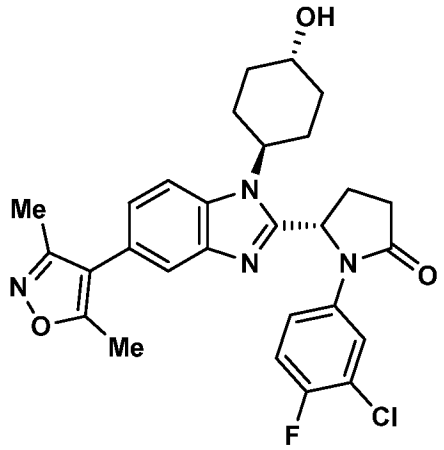
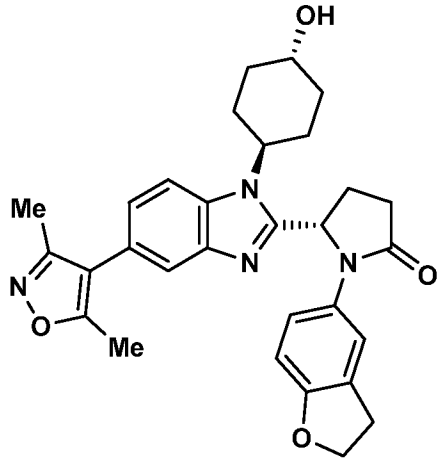
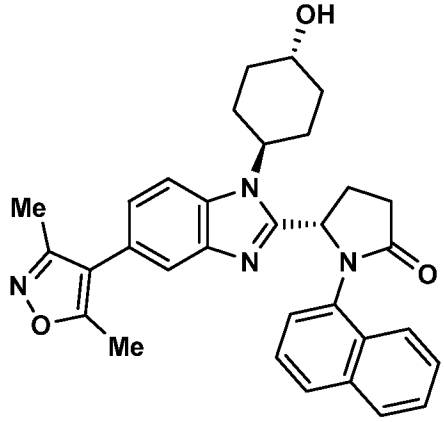
50		(*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
51		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
52		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

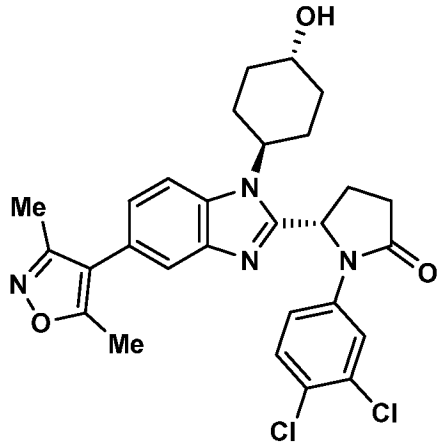
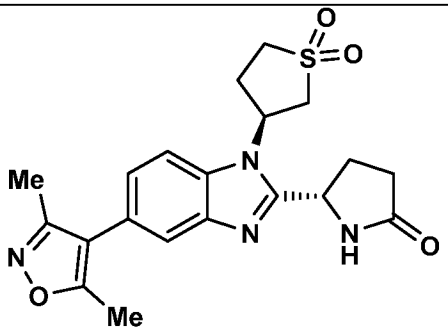
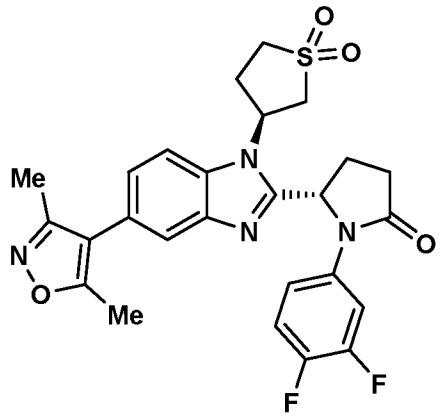
53		(*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
54		(*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
55		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он

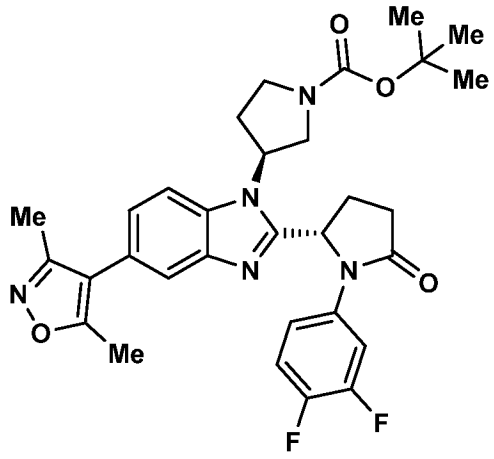
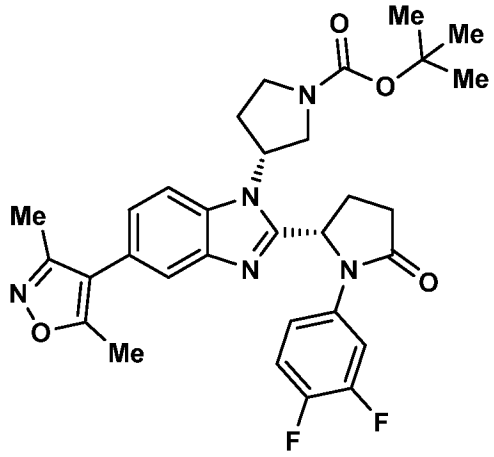
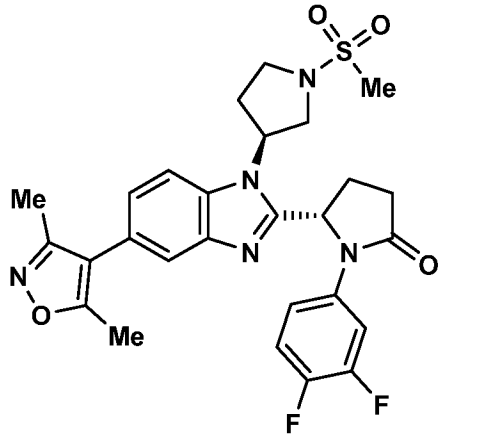
56		(*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
57		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он
58		(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

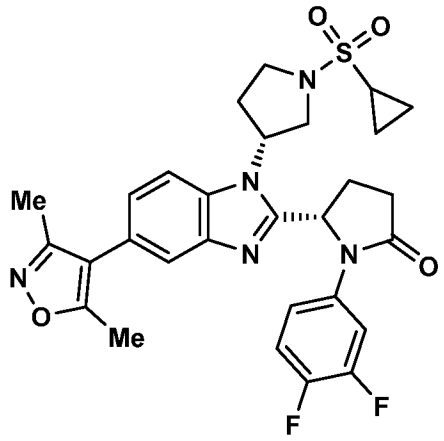
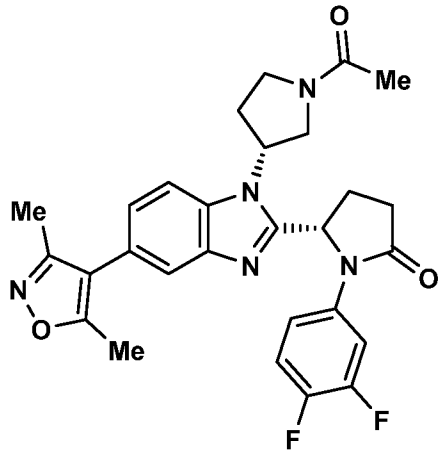
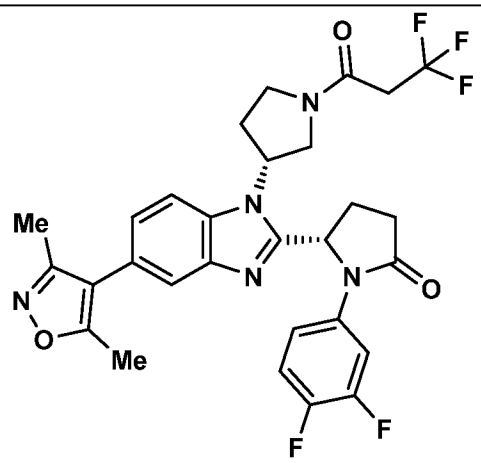
59		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
E4		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
61		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

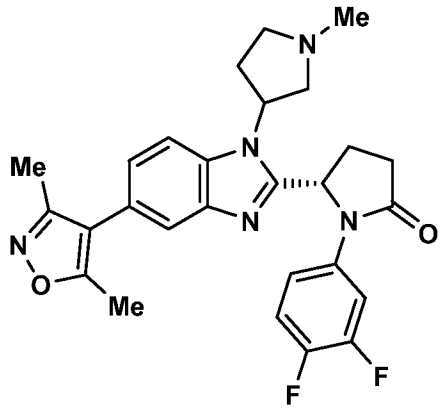
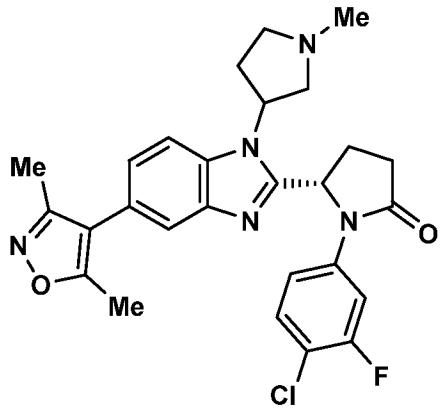
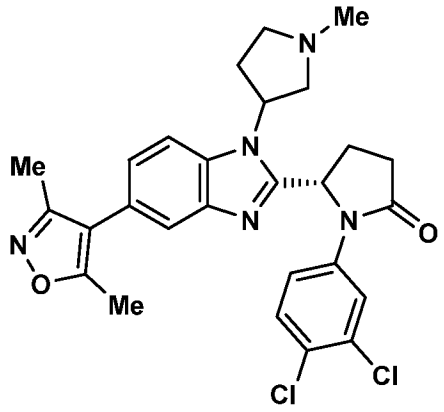
62		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
63		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
64		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

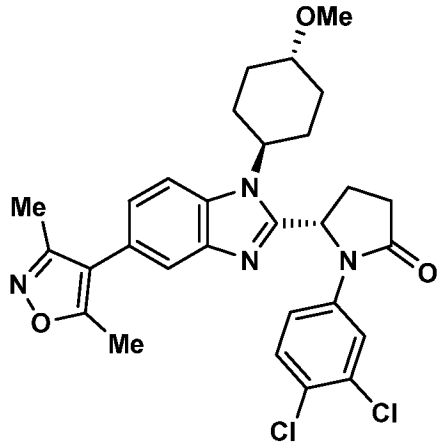
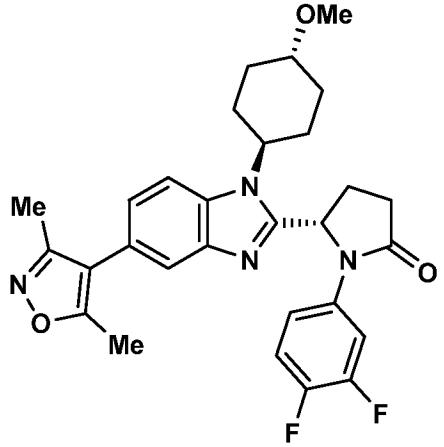
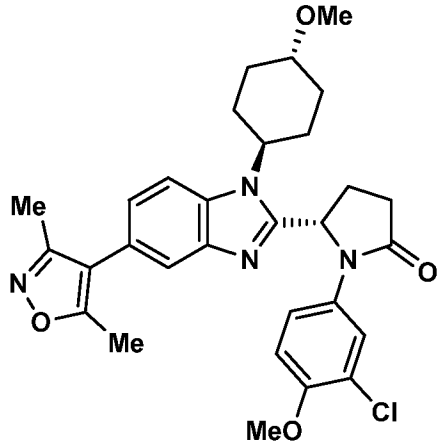
65		(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
66		(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
67		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он

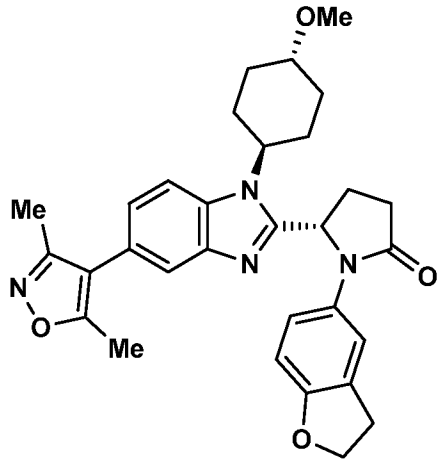
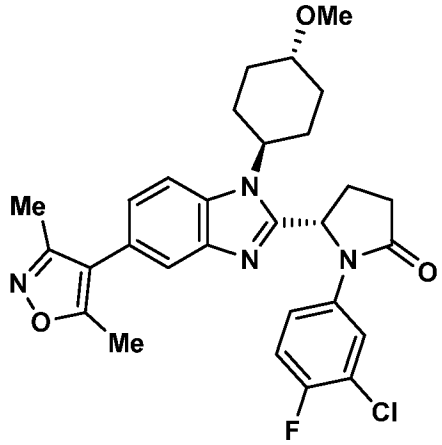
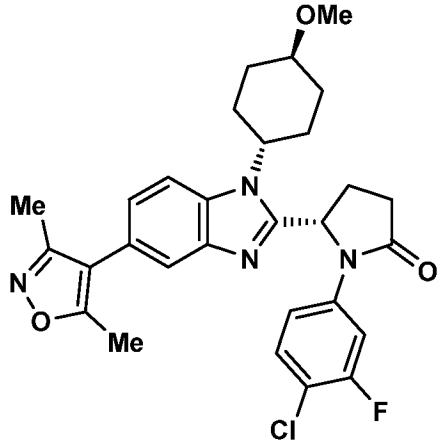
68		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
69		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
70		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

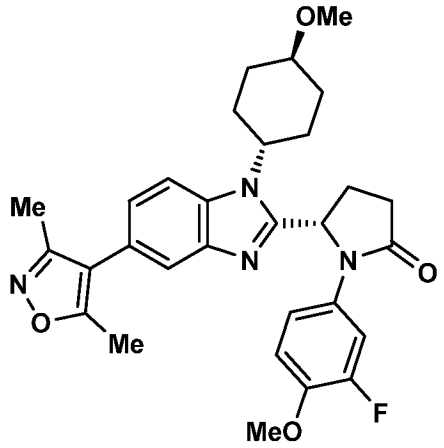
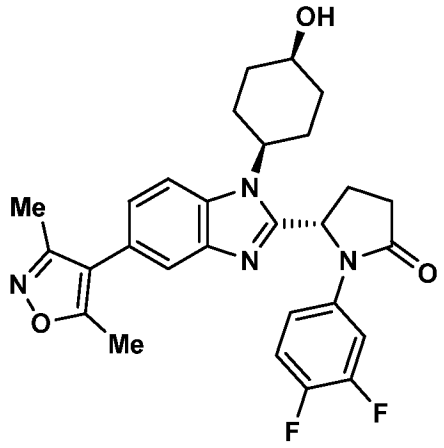
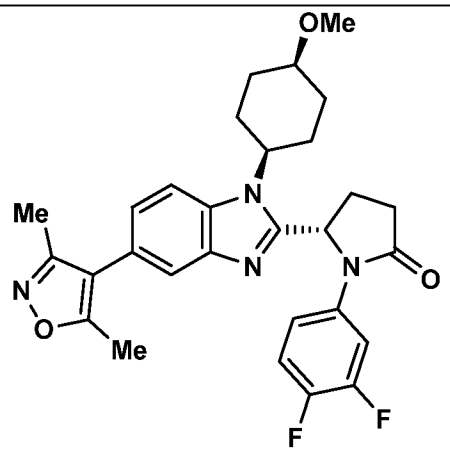
71		*Трет*-бутил(*S*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат
72		*Трет*-бутил(*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат
73		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

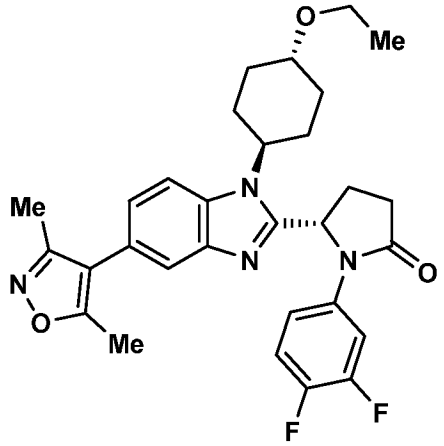
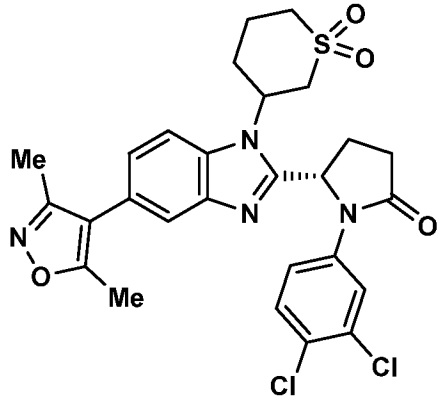
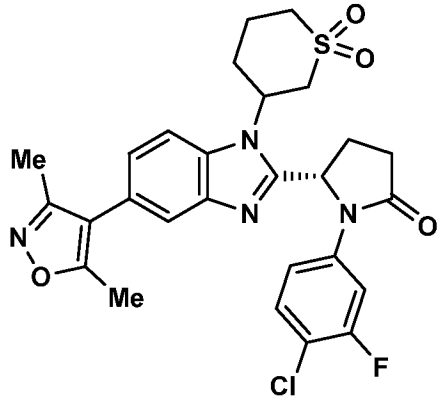
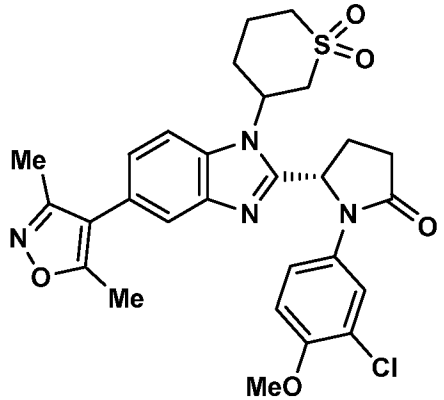
74		(*S*)-5-(1-((*R*)-1-(циклопропилсульфонил) пирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил) пирролидин-2-он
75		(*S*)-5-(1-((*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
76		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

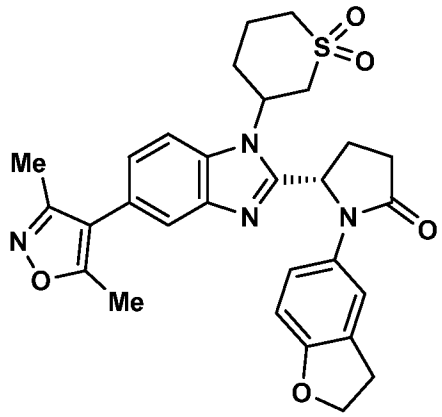
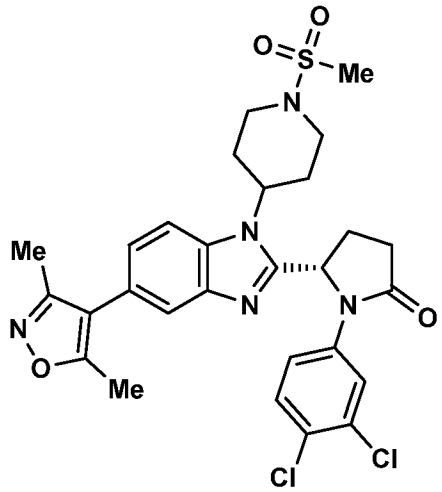
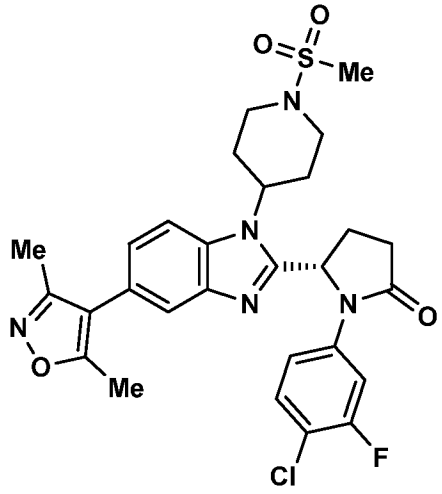
77		(*5S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
78		(*5S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
79		(*5S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

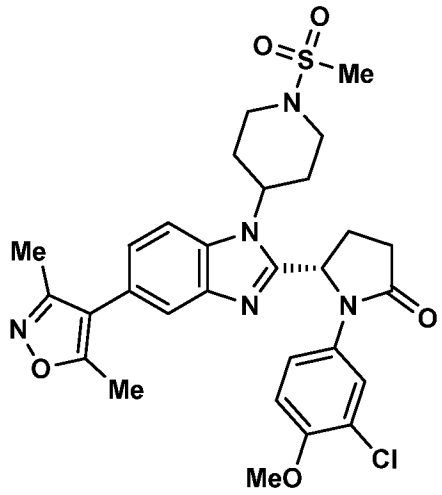
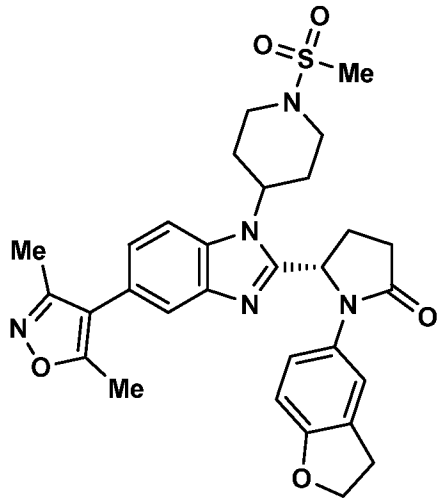
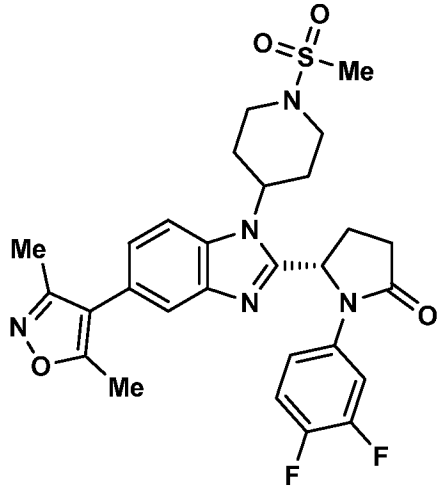
81		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
80		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
82		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

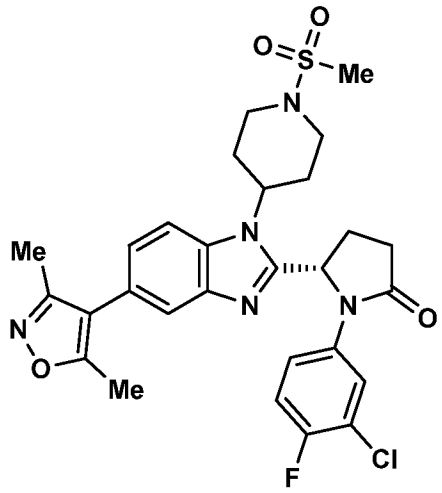
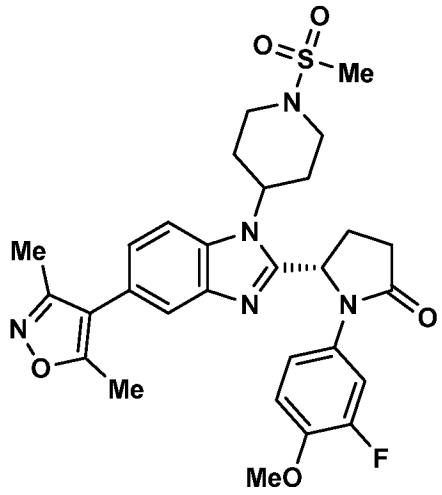
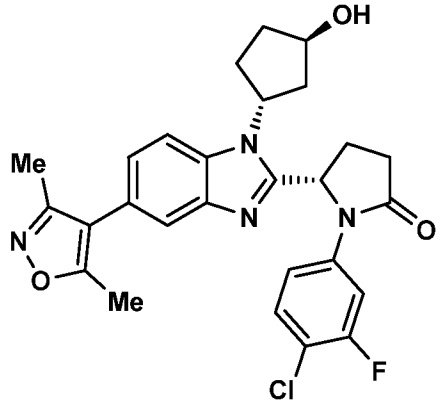
83		*(S)*-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
84		(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
85		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

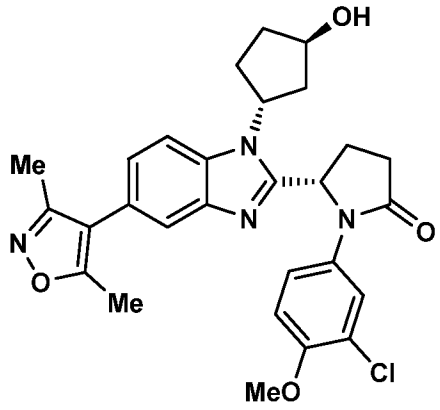
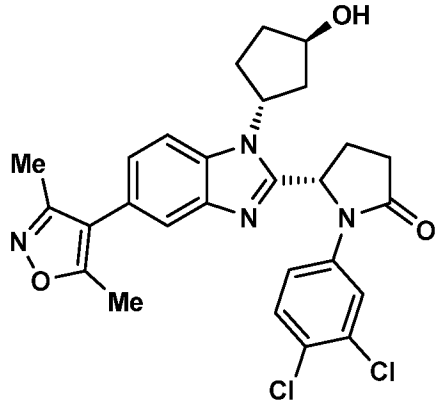
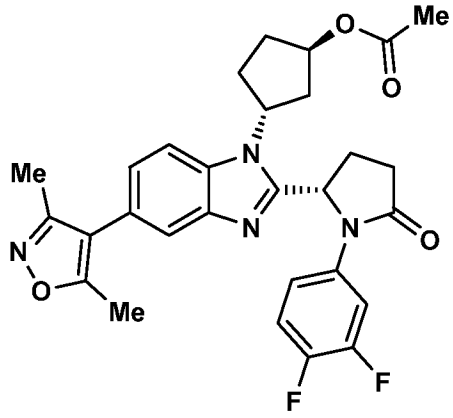
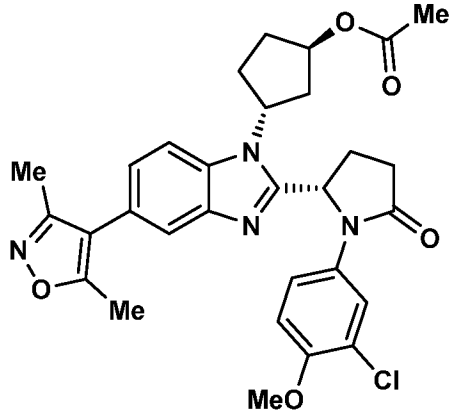
86		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
87		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
88		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

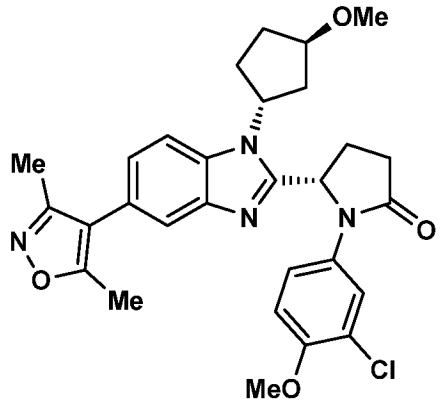
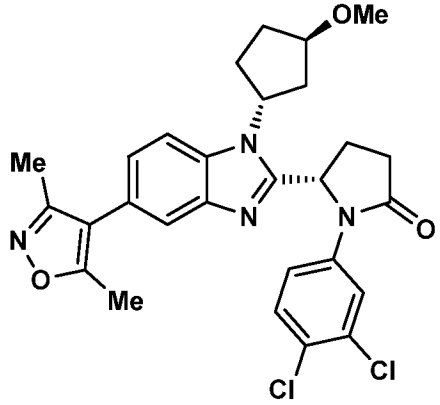
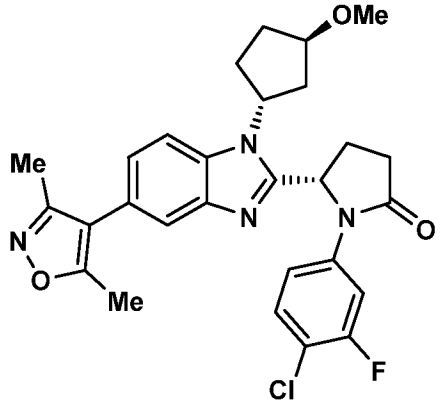
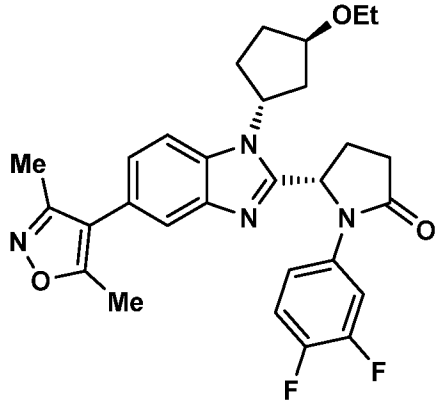
89		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,4*s*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
90		(5*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
91		(5*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
92		(5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

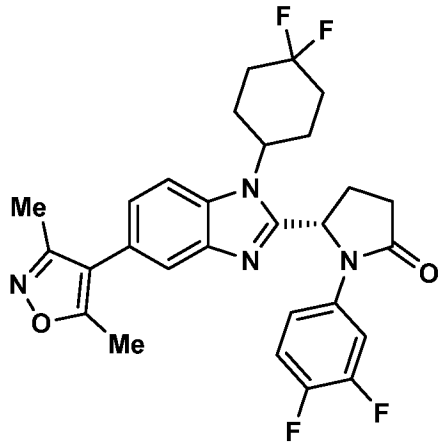
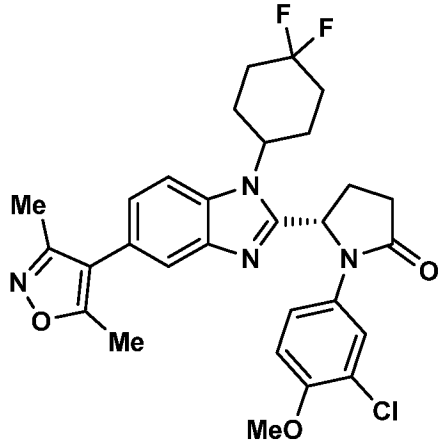
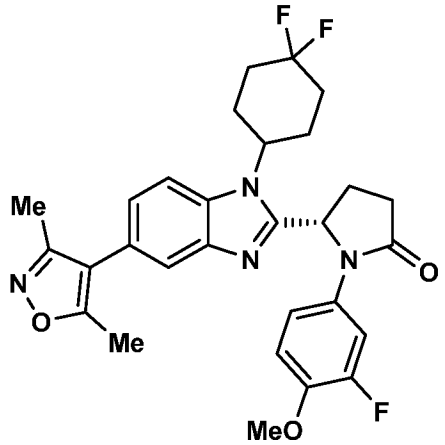
93		(5*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
94		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
95		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

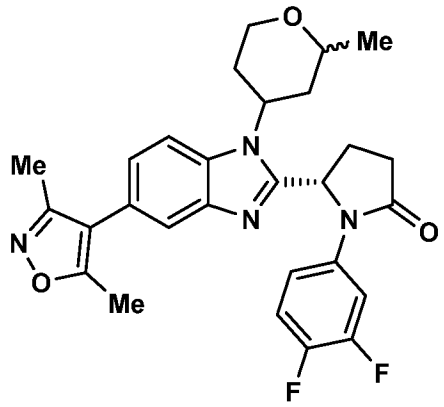
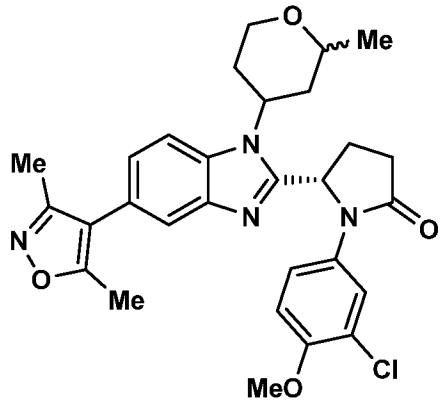
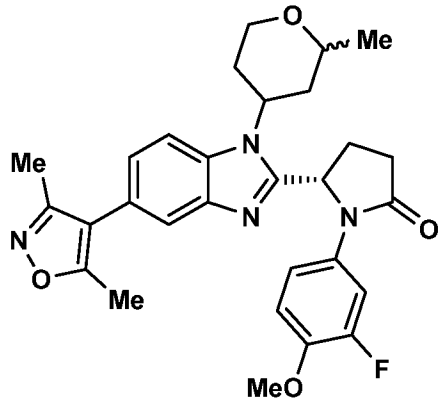
96		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
97		(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
98		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

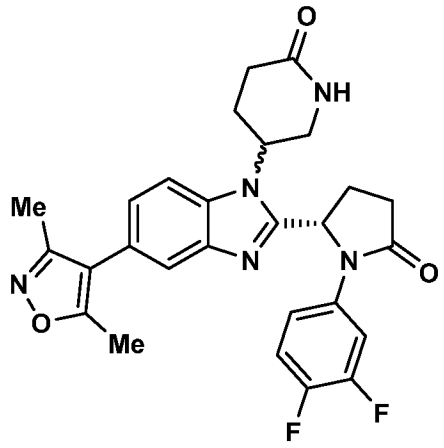
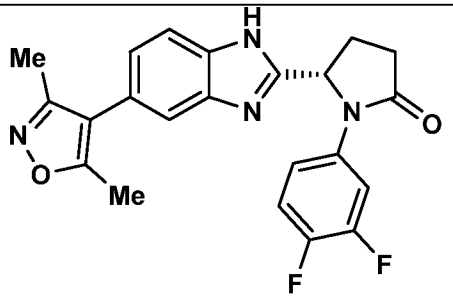
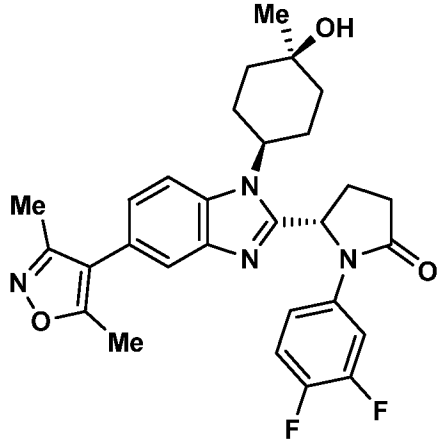
99		(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
100		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
101		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

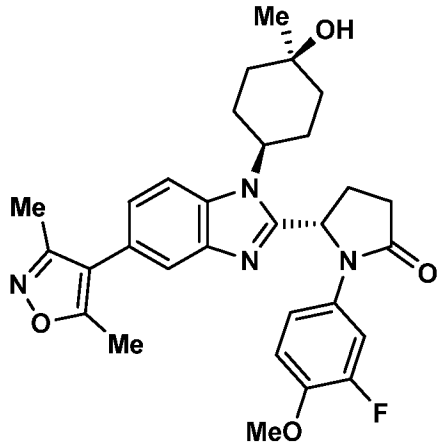
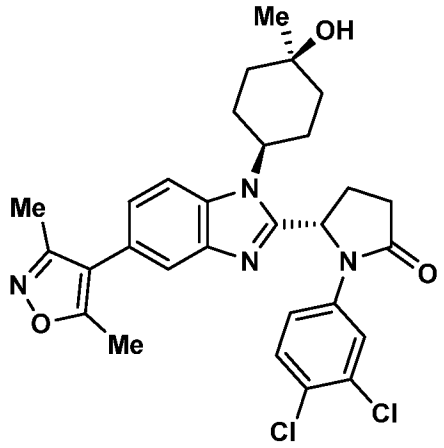
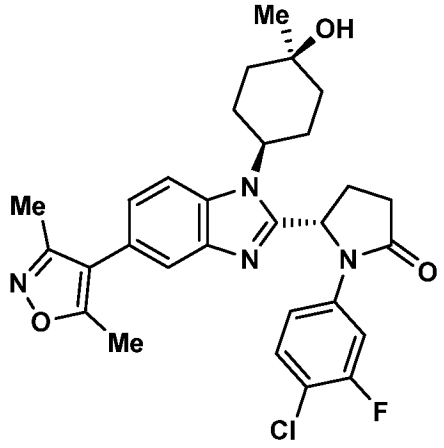
102		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
103		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
104		(1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат
105		(1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат

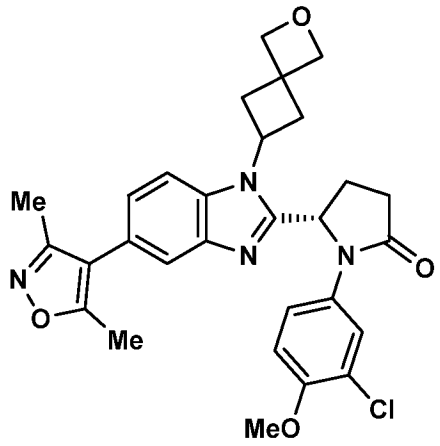
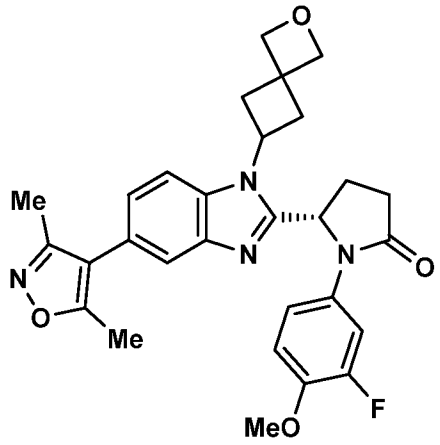
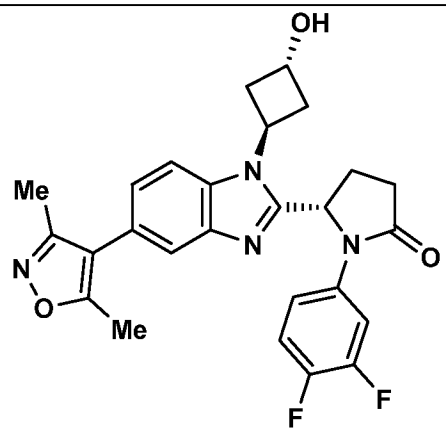
106		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
107		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
108		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
109		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

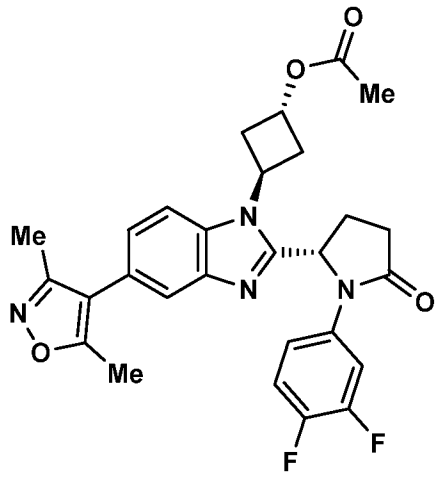
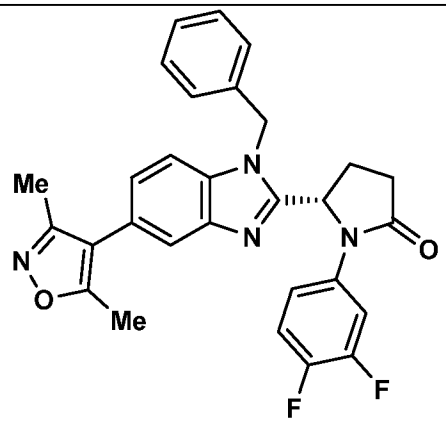
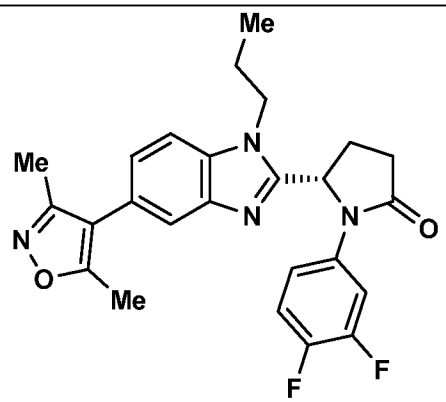
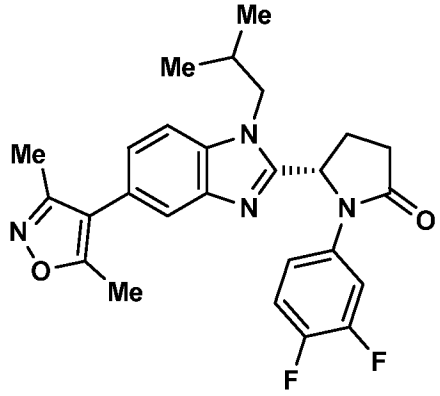
110		(*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
111		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
112		(*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

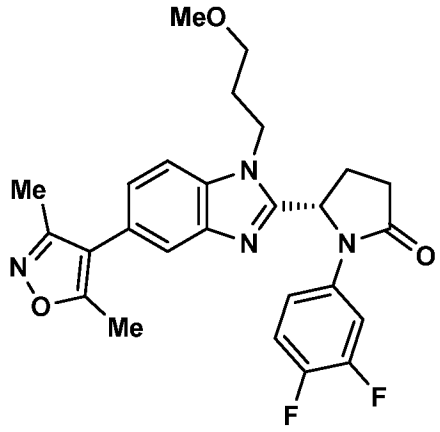
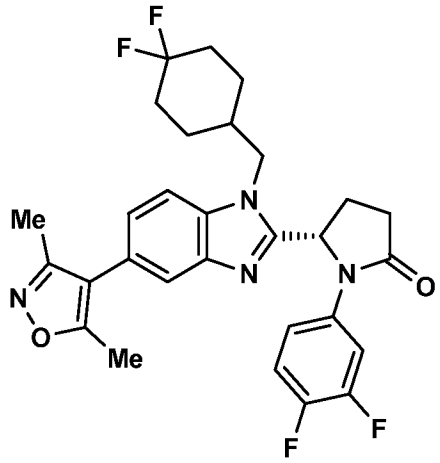
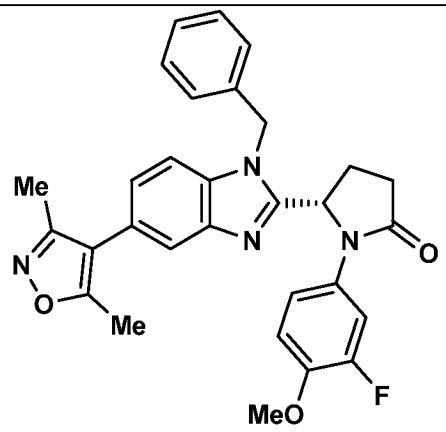
113		(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
114		(5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
115		(5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

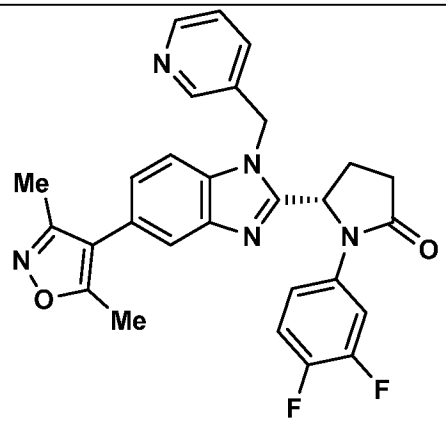
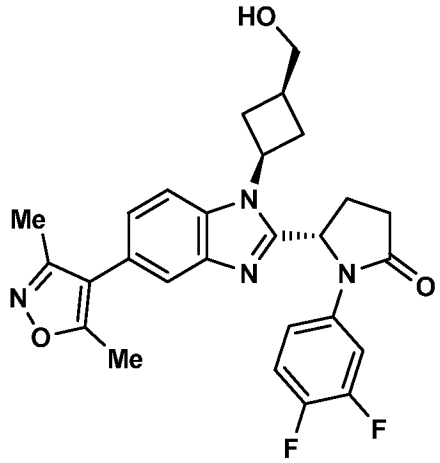
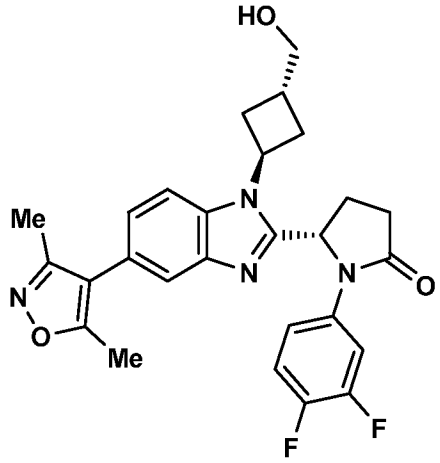
116		5-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пиперидин-2-он
117		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
118		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

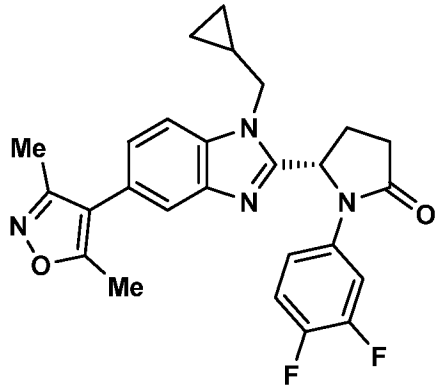
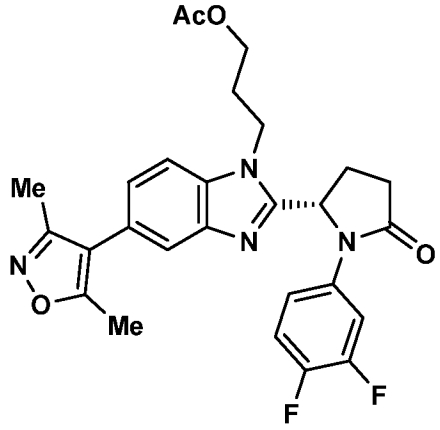
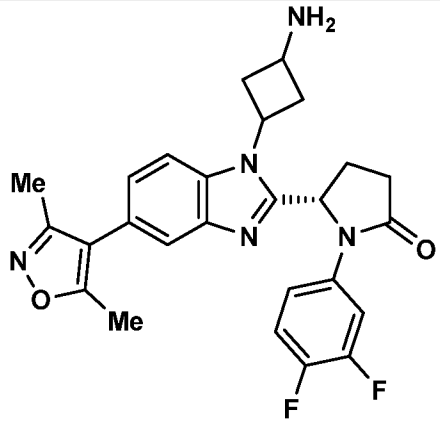
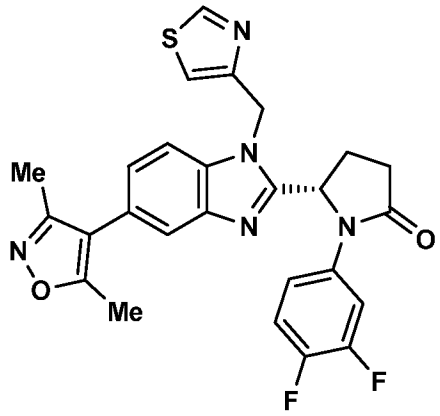
119		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
120		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
121		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

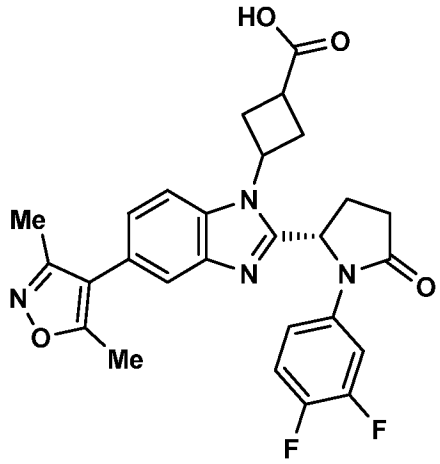
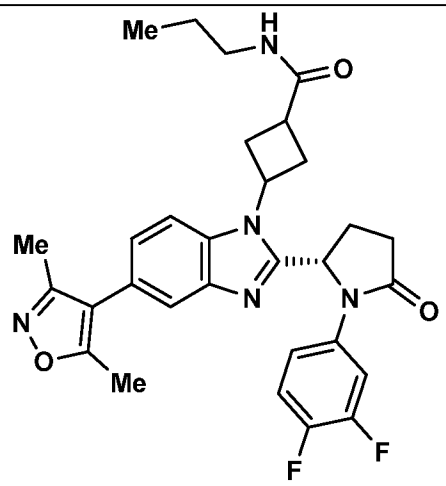
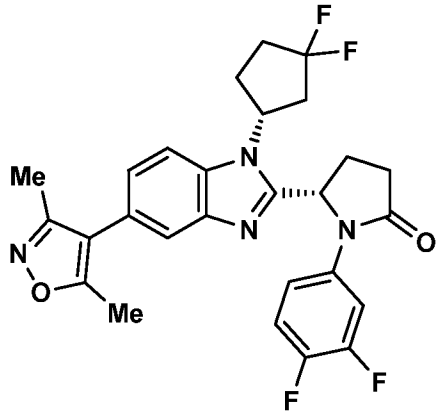
122		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
123		(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
124		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

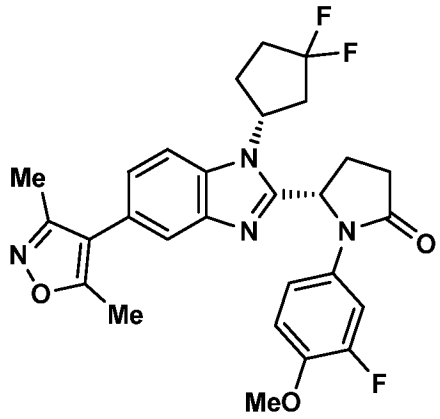
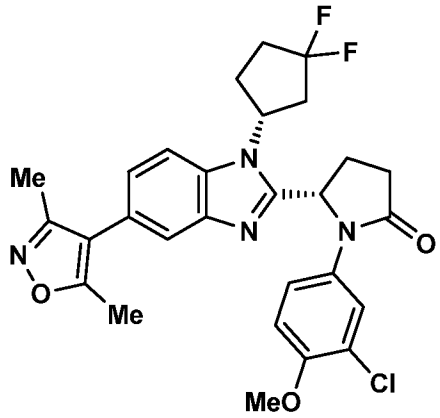
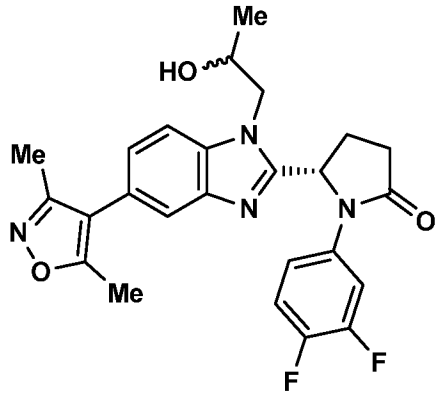
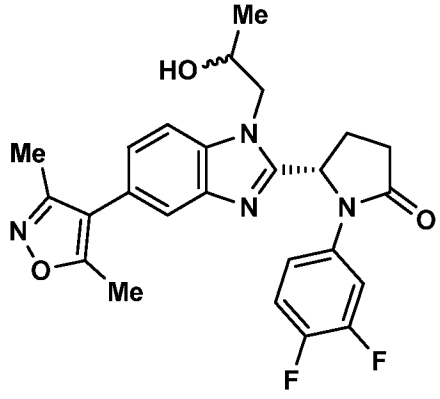
125		(1*S*,3*r*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклобутилацетат
126		(*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
127		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-пропил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
128		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

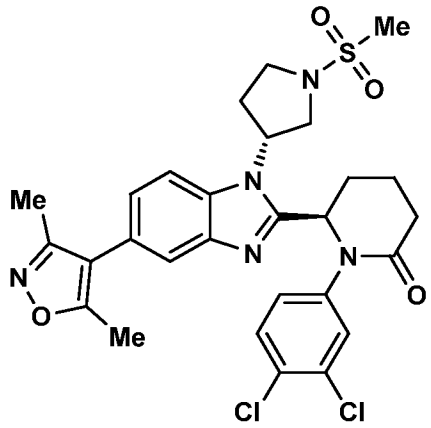
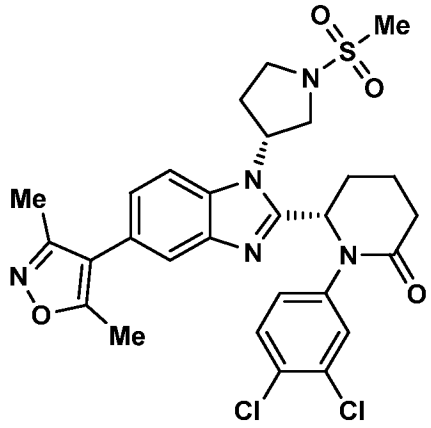
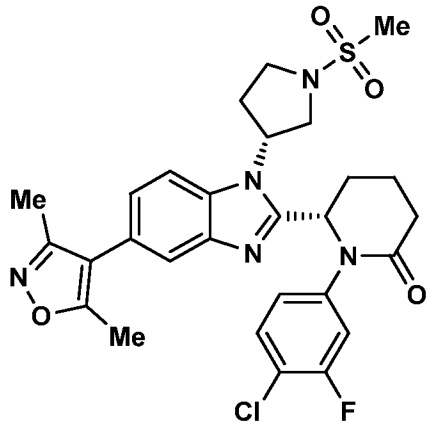
129		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
130		(*S*)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
131		(*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

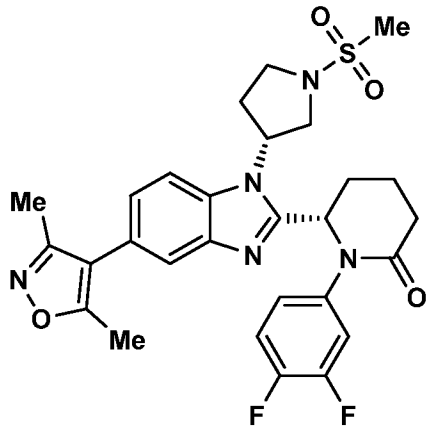
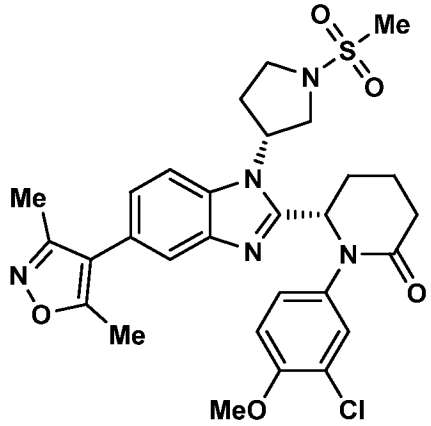
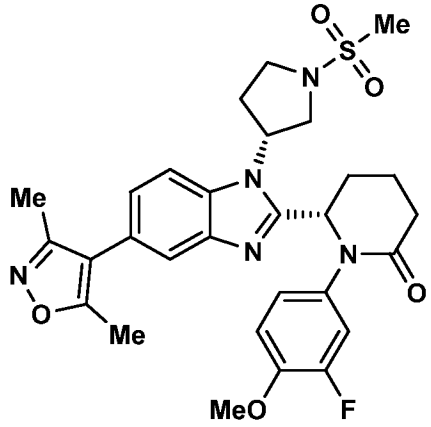
132		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
133		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
134		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
135		(*S*)-5-(1-(циклопропилметил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

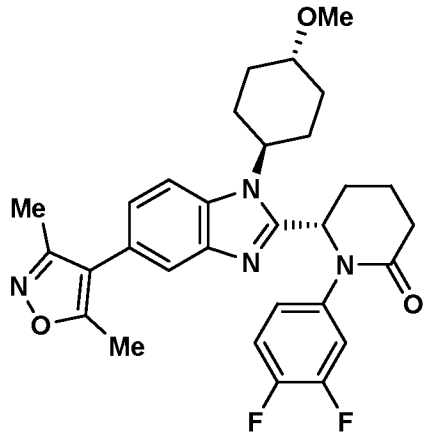
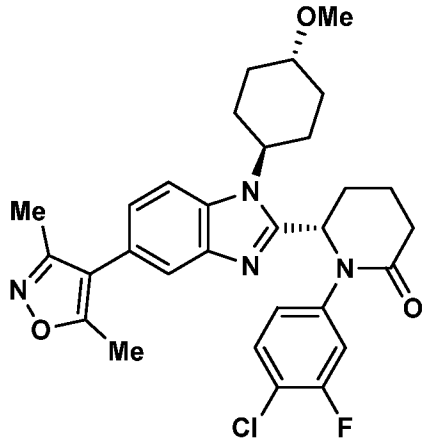
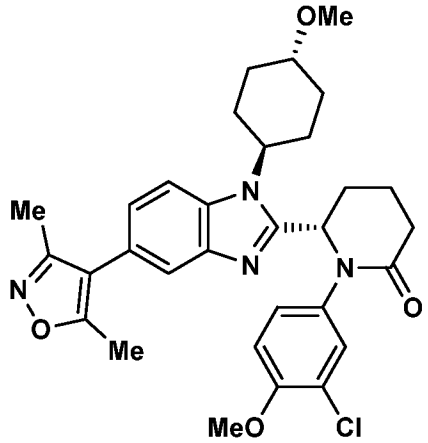
		
136		(*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пропилацетат
137		(*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
138		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиазол-4-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

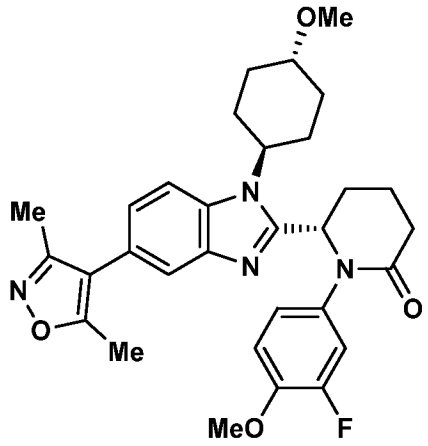
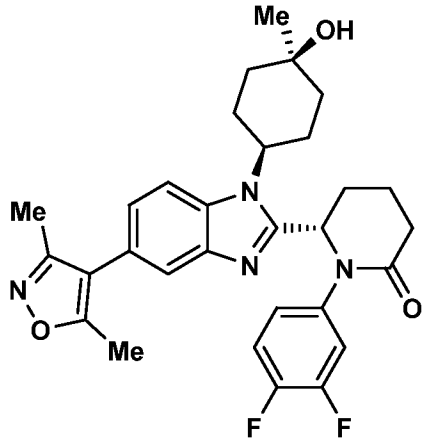
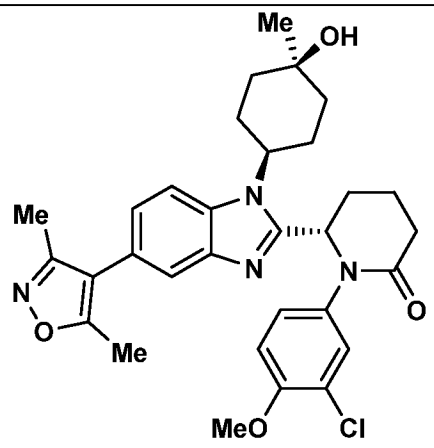
139		(*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он
140		(*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-N-пропилциклобутанкарбоксамид
141		(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

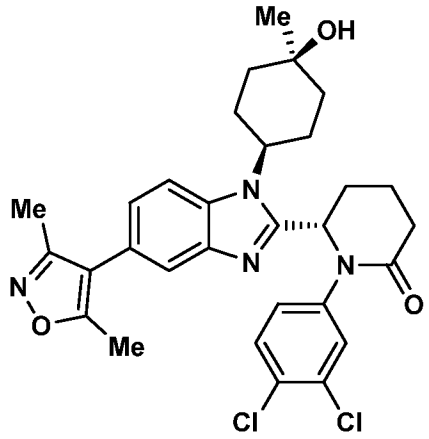
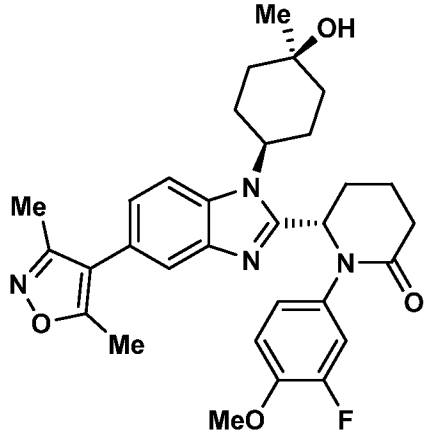
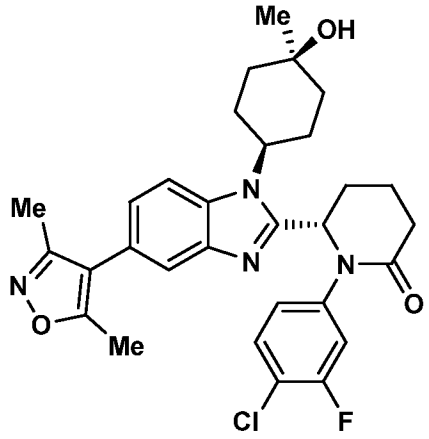
142		(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
143		(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
144		(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (диастереоизомер 1)
145		(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (диастереоизомер 2)

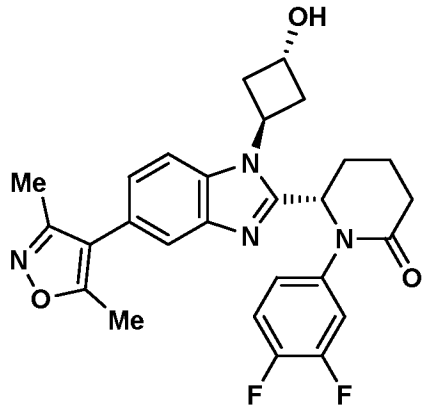
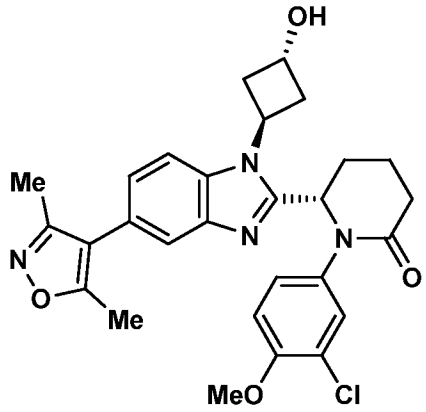
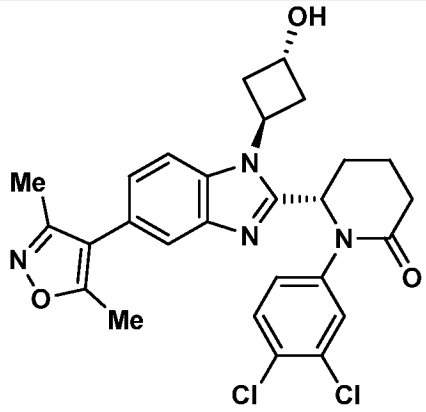
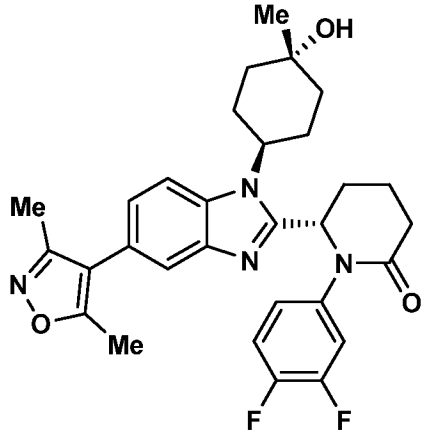
146		(*R*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
147		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
148		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

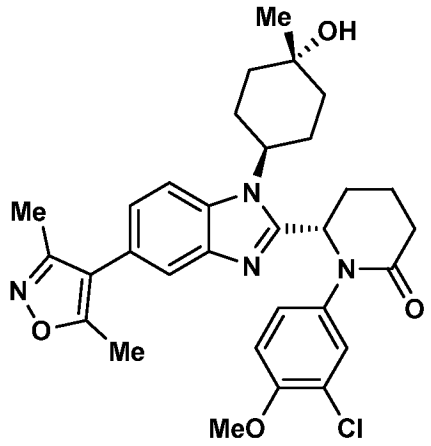
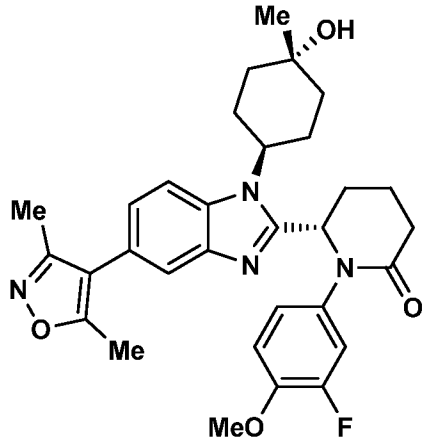
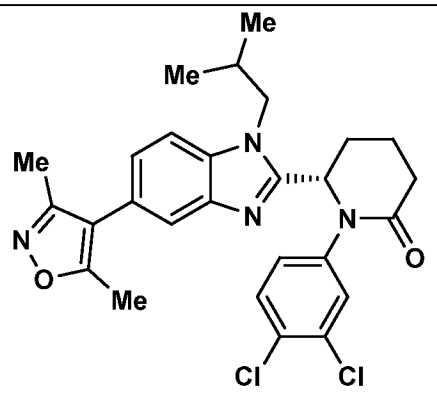
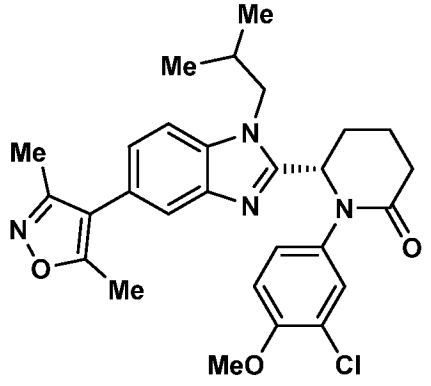
149		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
150		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
151		(*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

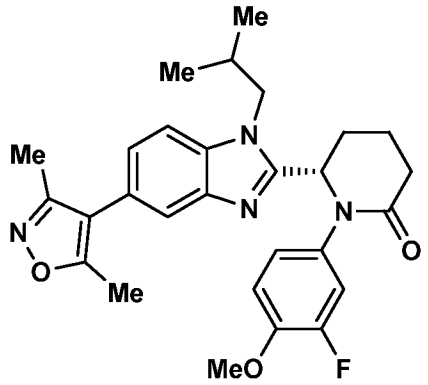
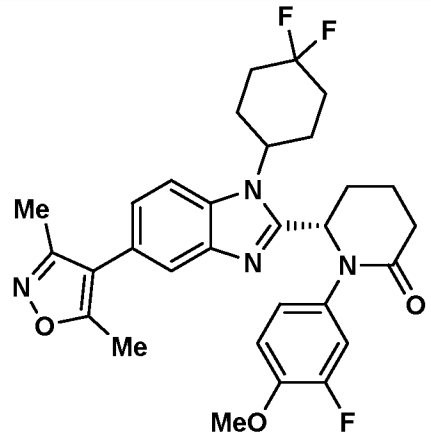
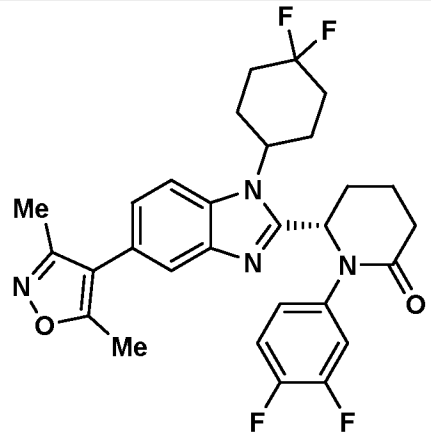
152		(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он
153		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
154		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

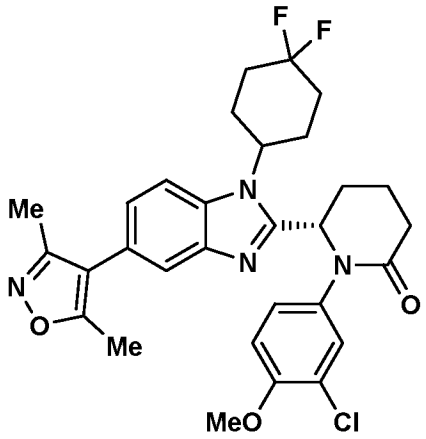
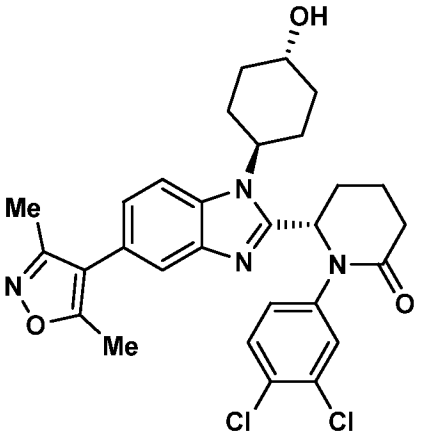
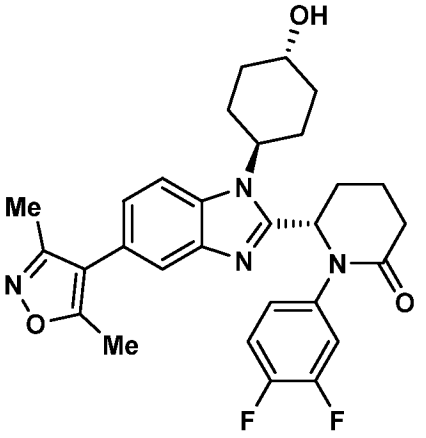
155		(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
156		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
157		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

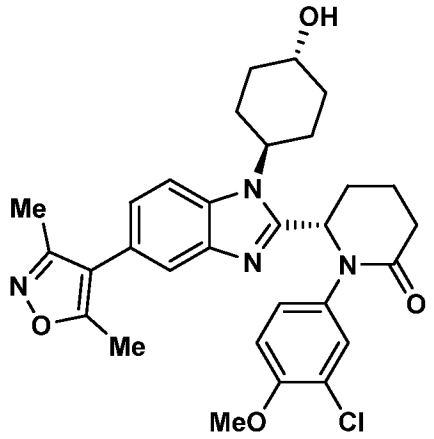
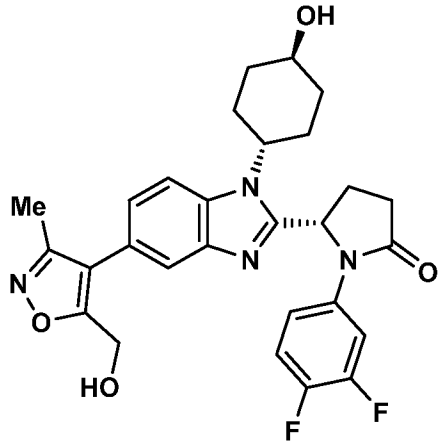
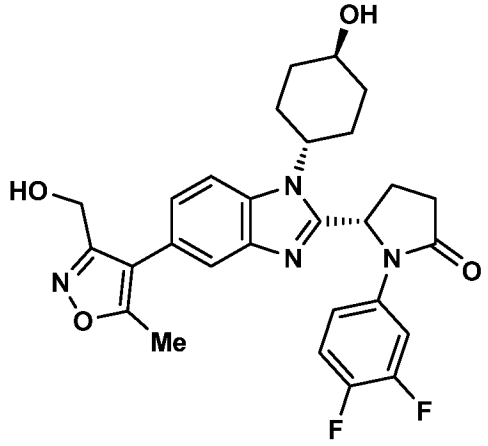
158		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
159		(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
160		(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

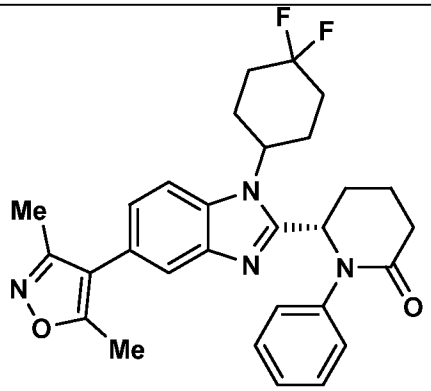
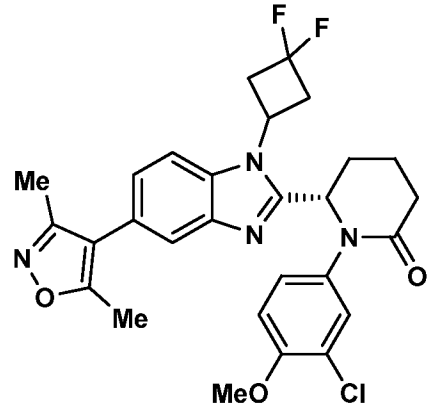
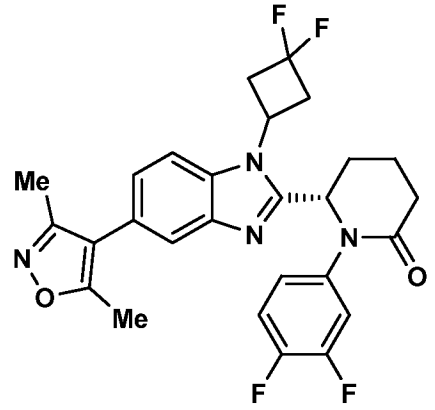
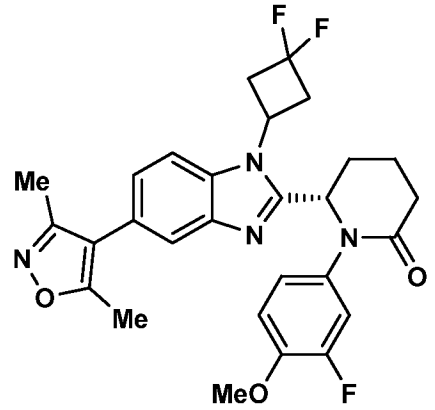
161		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
162		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
163		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
164		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

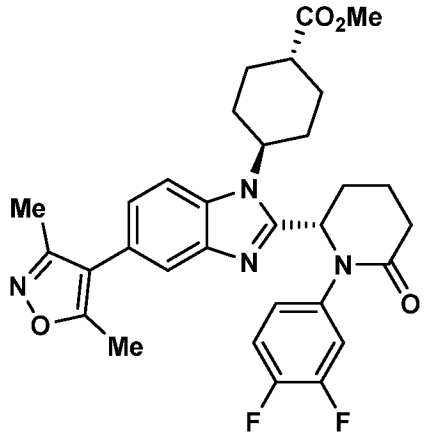
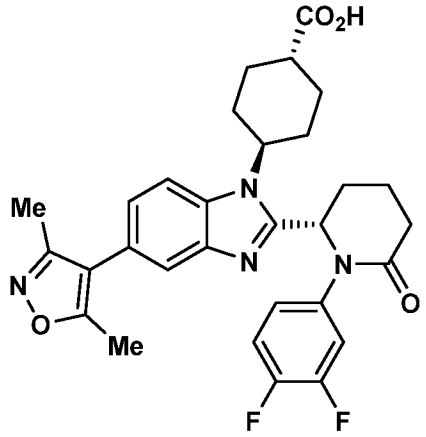
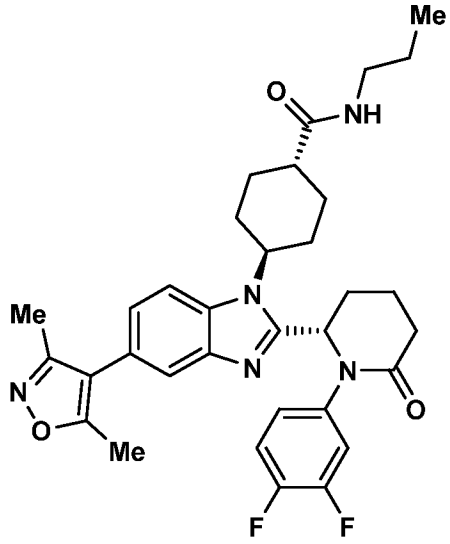
165		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
166		(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
167		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
168		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

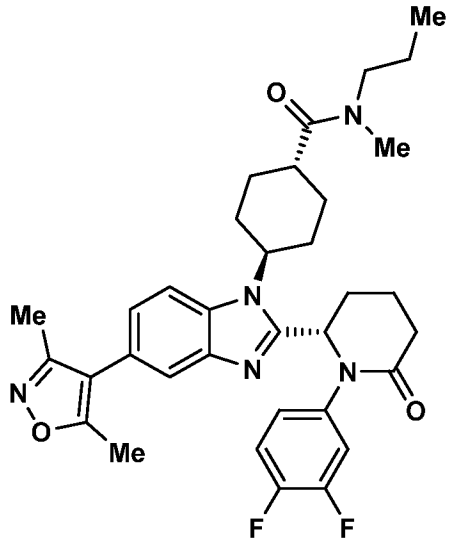
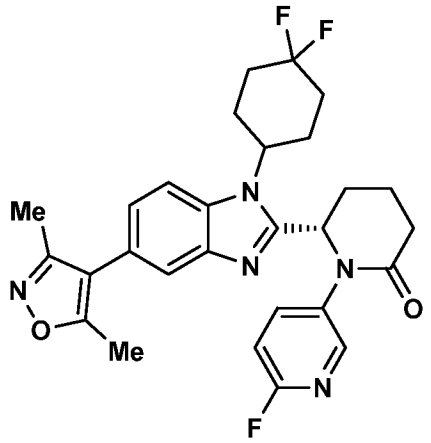
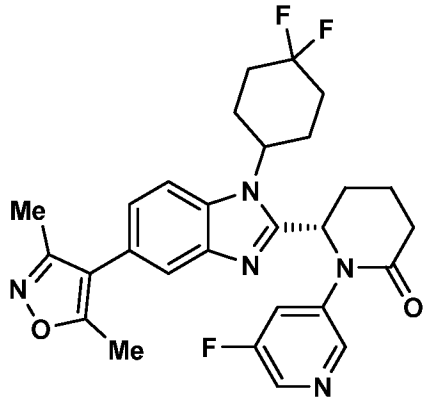
169		(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
170		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
171		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

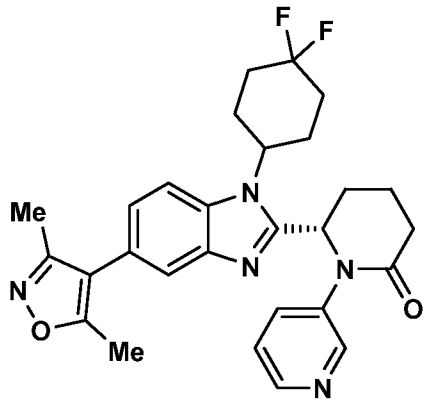
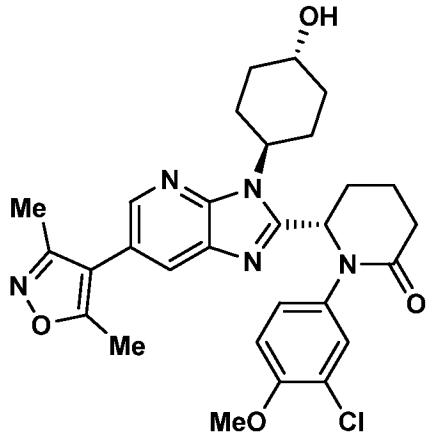
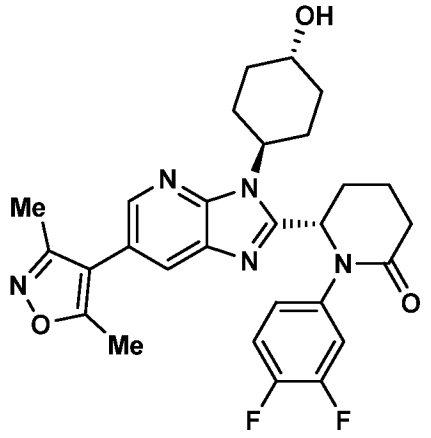
172		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
173		(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
174		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

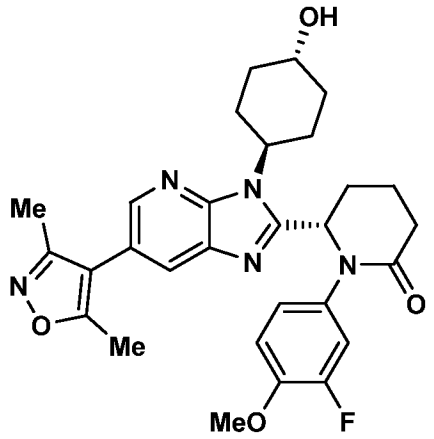
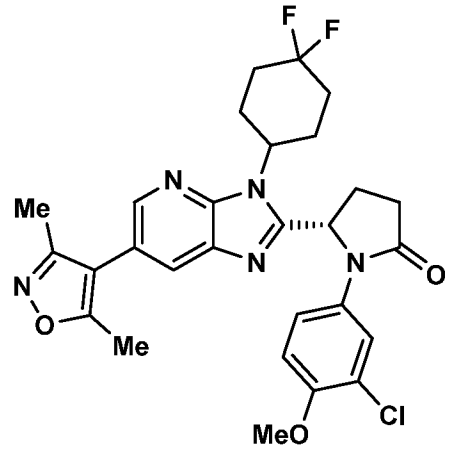
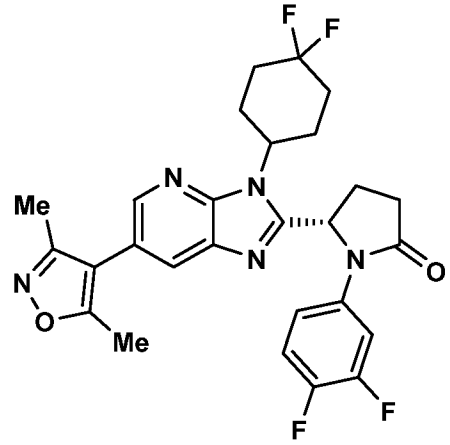
175		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
176		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он
177		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

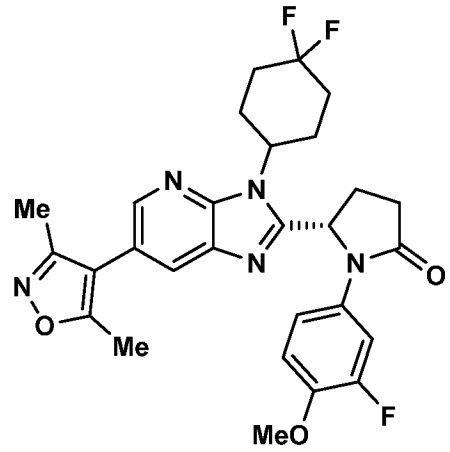
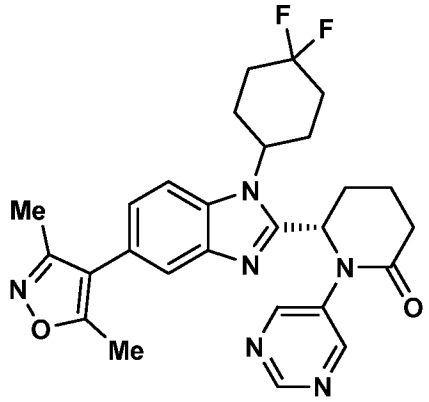
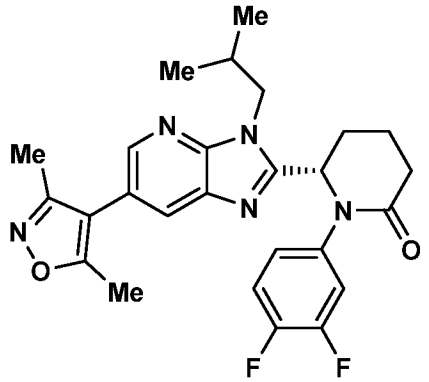
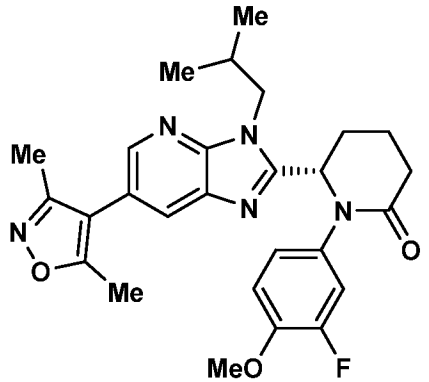
178		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он
179		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он
180		(S)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он
181		(*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

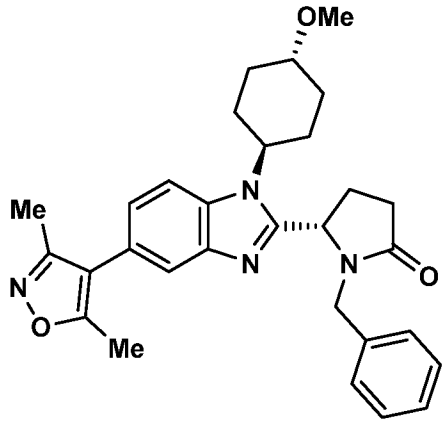
182		(1*S*,4*r*)-метил 4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилат
183		(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота
184		(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-пропилциклогексанкарбоксамид

185		(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-метил-*N*-пропилциклогексанкарбоксамид
186		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он
187		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он

188		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-2-он
189		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он
190		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

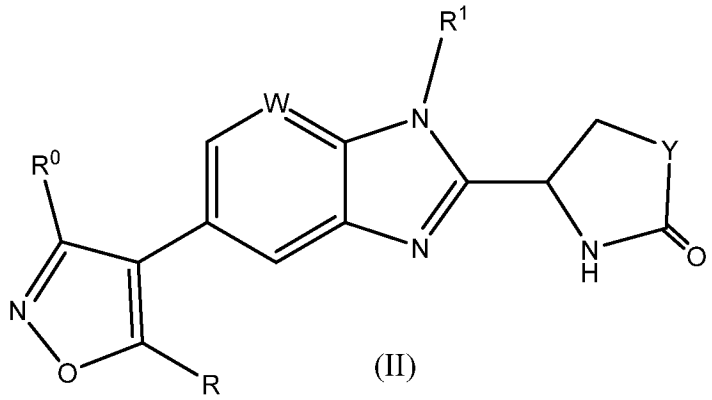
191		(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он
192		(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он
193		(*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

194		(*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он
195		(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-2-он
196		(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он
197		(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

198		(*S*)-1-бензил-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

и их фармацевтически приемлемые соли.

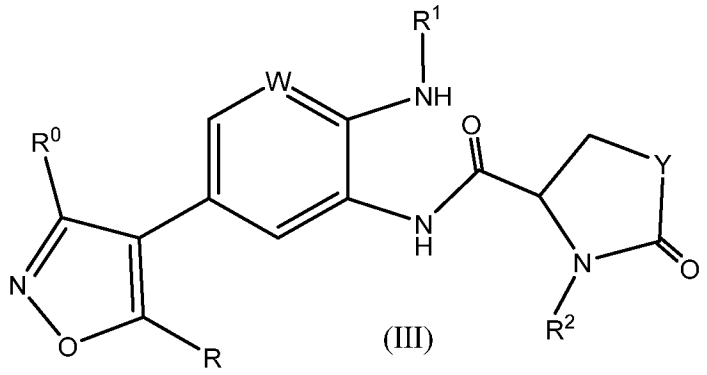
Соединение согласно настоящему изобретению, в котором целое n = 0, может быть получено способом, который включает обработку соединения Формулы (II):



(II)

где каждый из R, R^0, R^1, W и Y соответствует приведенному выше для формулы (I) определению, бороновой кислотой Формулы R^2-$B(OH)_2$, где R^2 соответствует приведенному выше для формулы (I) определению, в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в водном растворе этаноле. Водный раствор этанола обычно содержит 20 – 60% EtOH в воде.

Соединение согласно настоящему изобретению, в котором целое n = 0, можно также получить способом, который включает обработку соединения Формулы (III):



(III)

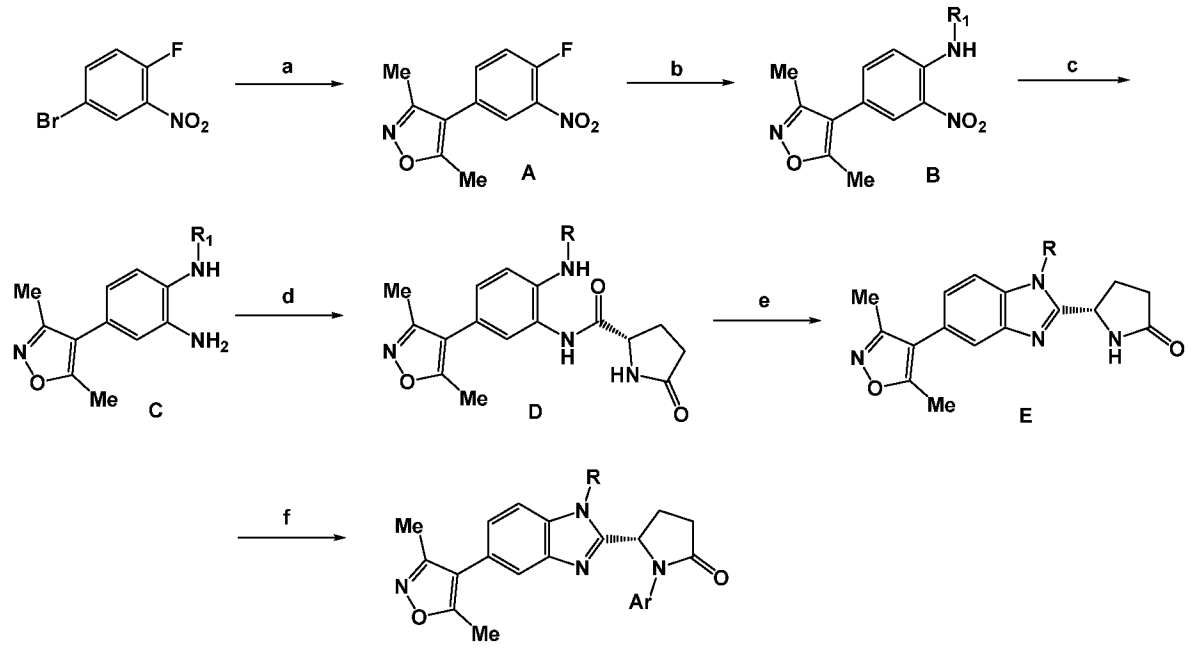
,

где каждый из R, R^0, R^1, R^2, W и Y соответствует приведенному выше для формулы (I) определению, уксусной кислотой при 60 - 100°C или раствором HCl/1,4-диоксан 20 – 90%.

Соединение согласно настоящему изобретению, в котором целое n представляет собой 1, может быть получено способом, включающим обработку соединения Формулы (II), определенной выше, соединением Формулы R^2-CH_2Br, в которой R^2 соответствует приведенному выше для формулы (I) определению. Обычно реакцию проводят путем добавления гексаметилдисилазана натрия (NaHMDS) в ТГФ к раствору соединения Формулы (II) в ДМФА, с последующем добавлением раствора соединения Формулы R^2-CH_2Br в ДМФА.

Приведенные ниже схемы иллюстрируют стратегии синтеза, включающие этапы описанных выше способов, которые позволяют получить соединения согласно настоящему изобретению.

Путь А: Неконвергентный подход к получению аналогов γ-лактамов



a. Диметилизоксазолбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$,EtOH/вода – 50-70%

b. R_1-NH_2, ТЭА, ТГФ, кт или R_1-NH_2.HCl, ТЭА, ДМФА, 70-90°C – 60-90%

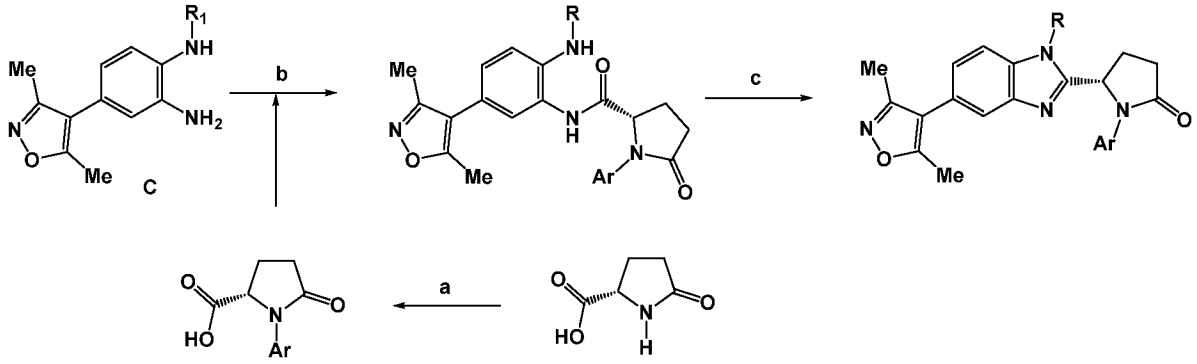
c. $Na_2S_2O_4$, ТГФ/H_2O, NH_4OH или Fe, AcOH или Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80°C – 30-80%

d. HATU, пироглутаминовая кислота, ТЭА, ДХМ или ДМФА – 50-90% (очищенная или используемая без очистки)

e. AcOH, 60-100°C – 20-60%

f. Арилбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, EtOH/вода – 20-60%

Путь B: Конвергентный подход к получению аналогов γ-лактамов из N-арилпироглутаминовой кислоты

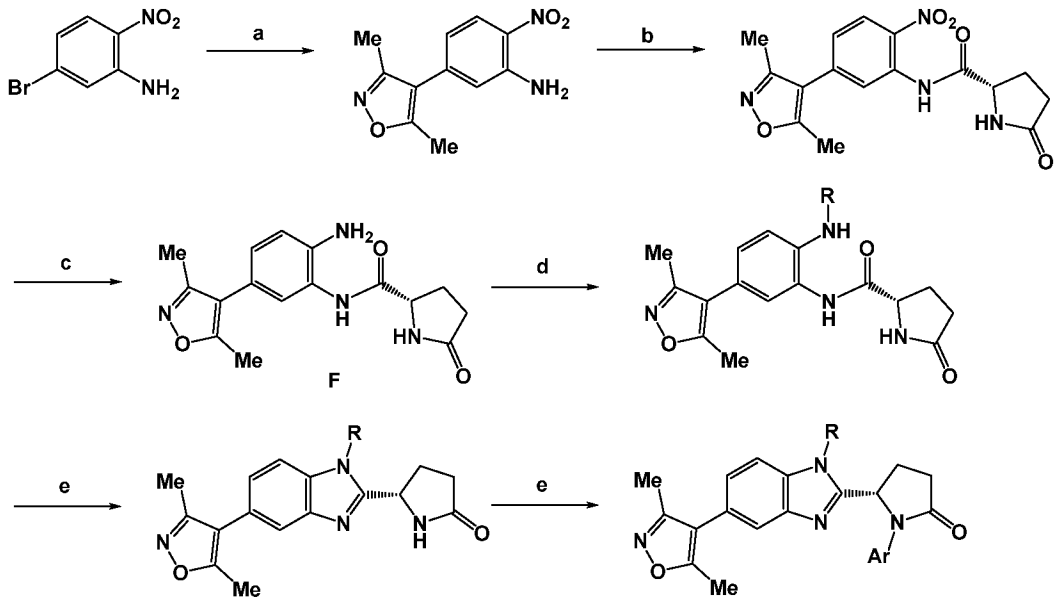


a. Арилбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, EtOH/вода – 20-60%

b. HATU, гидрокоричная кислота, ТЭА, ДХМ или ДМФА – 50-90% (очищенная или используемая без очистки)

c. AcOH, 60-100°C или HCl/1,4-диоксан – 20-90%

Путь C: Подход с применением восстановительного аминирования к синтезу аналогов γ-лактамов



a. Диметилизоксазолбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$,EtOH/вода

b. HATU, пироглутаминовая кислота, ТЭА, ДХМ или ДМФА

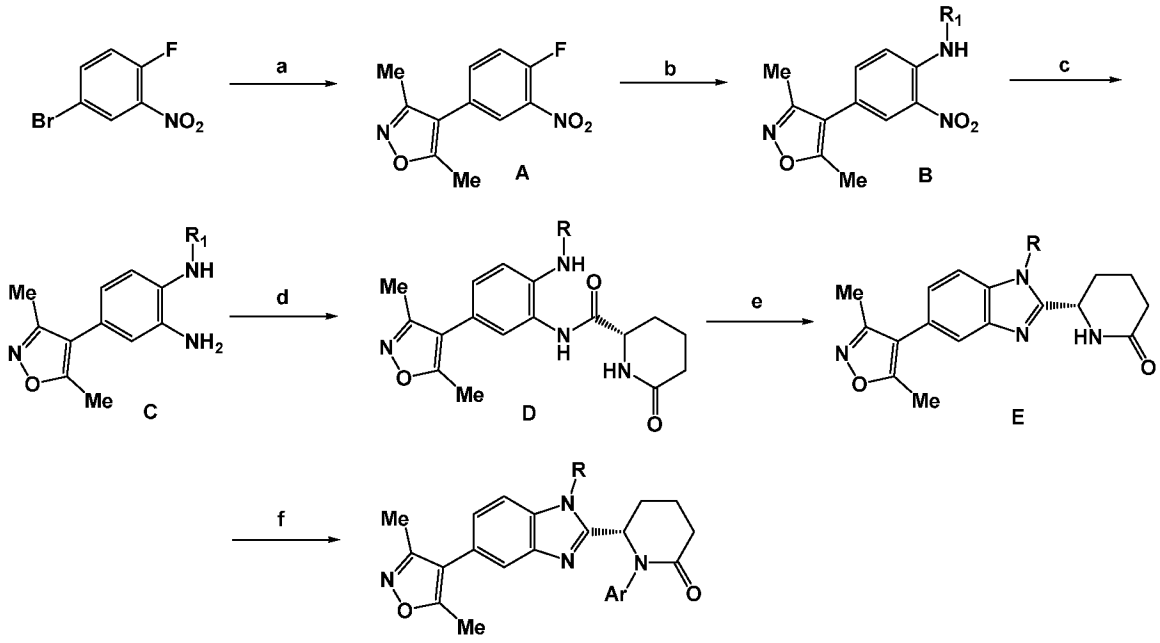
c. Pt, H_2, EtOH

d. Кетон или альдегид, STAB, ДХМ

e. AcOH, 60-100°C

f. Арилбороновая кислота, Na2CO3, Pd(PPh3)4, EtOH/вода

Путь D: Неконвергентный подход к получению аналогов веролактама



a. Диметилизоксазолбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$,EtOH/вода – 50-70%

b. R_1-NH_2, ТЭА, ТГФ, кт или R_1-NH_2.HCl, ТЭА, ДМФА, 70-90°C – 60-90%

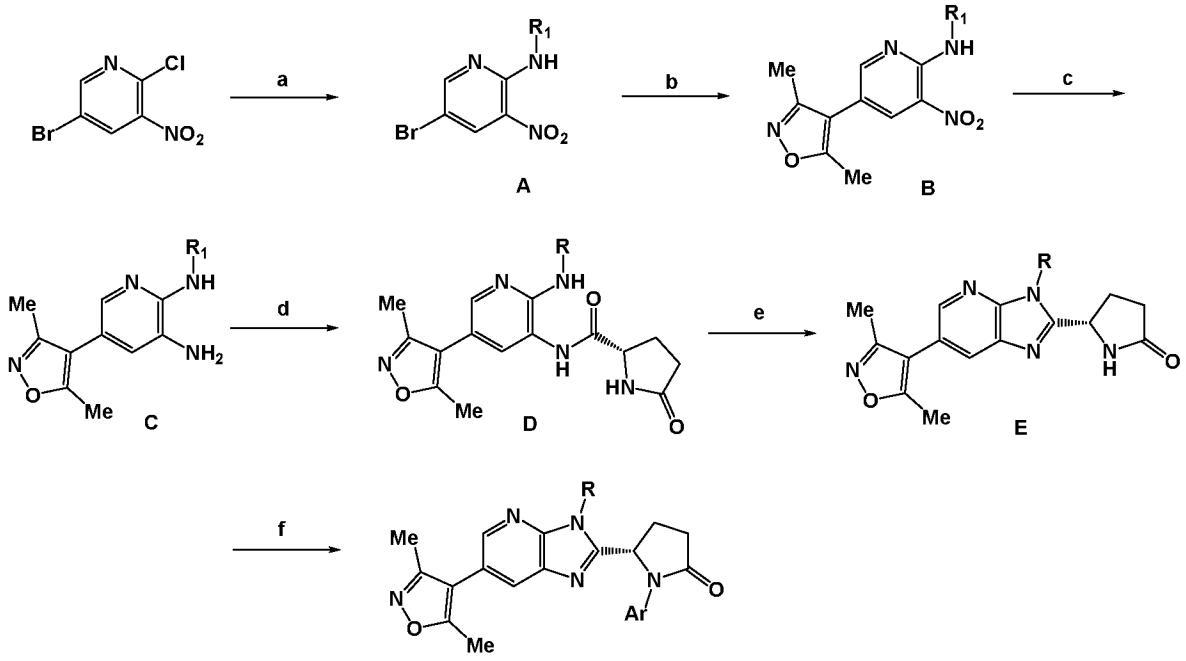
c. $Na_2S_2O_4$, ТГФ/H_2O, NH_4OH или Fe, AcOH или Fe, NH_4Cl, EtOH/H_2O, 80°C – 30-80%

d. HATU, пироглутаминовая кислота, ТЭА, ДХМ или ДМФА – 50-90% (очищенная или используемая без очистки)

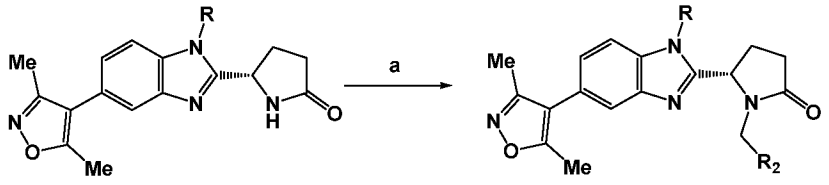
e. AcOH, 60-100°C – 20-60%

f. Арилбороновая кислота, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, EtOH/вода или пиридин

Путь E: Неконвергентный подход к получению аналогов азабензимидазола



Путь F: Конвергентный подход к получению аналогов N-алкиллактама



a. R_2-Br, NaHMDS, ДМФА

Расшифровка сокращений, используемых во всех приведенных выше схемах, приведена ниже в разделе «Примеры».

Арилимидазолилизоксазол Формулы (I) может быть преобразован в фармацевтически приемлемую соль, а соли могут быть преобразованы в свободное соединение обычными способами. Фармацевтически приемлемые соли включают соли неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводорлная кислота и серная кислота, и соли органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота и винная кислота. В случае соединений, содержащих свободный карбокси-заместитель, соли включают как указанные выше соли присоединения кислоты, и соли натрия, калия, кальция и аммония. Последние получают путем обработки

свободного бензарилимидазолилизоксазоал Формулы (I) или его соли присоединения кислоты с соответствующим металлическим основанием или аммиаком.

Арилимидазолилизоксазол Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль далее называется соединением согласно настоящему изобретению. В биологических тестах было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению связываются с гистонацетилтрансферазой (HAT), p300, и с CBP как описано ниже в Примере 199.

Связывающий CREB белок (CBP) и его паралог, p300, являются двумя близкородственными кофакторными белками гистонацетилтрансферазы, которые участвуют в большом количестве различных раковых процессов, включая пролиферацию клеток, апоптоз, регуляцию клеточного цикла и ответ на повреждение ДНК. CBP/p300 в первую очередь действуют как кофакторы транскрипции для ряда онкобелков, включая Jun, Fos и E2F. Дополнительно, он действует как гистонацетилтрансфераза и может также ацетилировать некоторые не относящиеся к гистонам белки, такие как p53, p73 и Rb. Есть данные, что CBP/p300 действует как супрессор опухоли или как онкобелок, в зависимости от природы конкретного ракового заболевания. Несколько исследований показало, что экспрессия p300 коррелирует с прогрессированием заболевания и ухедшением выживаемости.

CBP и p300 активированы (повышающая регуляция) при прогрессировании рака предстательной железы у человека, и было показано, что они являются со-активаторами андрогенового рецептора (AR) (Debes, J.D., *et al.,* (2003) 'p300 in prostate cancer proliferation and progression,' *Cancer Res.,* Vol. 63, pp. 7638-7640; и Linja, M.J. *et al.,* (2004) 'Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer,' *Clin. Cancer Res.,* Vol. 10, стр. 1032-1040).

Недавно было показано, что p300 напрямую регулирует разрушение белка AR (Zhong *et al.,* 2014). Было показано, что p300-опосредованное ацетилирование AR ацетилирование ингибирует убиквитинирование AR и последующее разрушение AR протеасомами (Zhong *et al.,* 2014, цитируемый выше). Соответственно, прямое ингибирование активности p300 будет приводить к разрушению AR.

С учетом гетерогенности рака предстательной железы, идентификация подходящих биомаркеров имеет критическое значения для эффективного позиционирования и оценки таргетированных низкомолекулярных терапевтических средств. Предполагается, что маркеры развития фенотипа КРРПЖ за счет восстановления AR используются для стратификации пациентов для оценки модуляторов p300. Они включают ПСА (PSA) и количество циркулирующих опухолевых клеток (CTC), а также присутствие AR и вариантов сплайсинга AR в циркулирующих опухолевых клетках.

В терминах биомаркеров, прямые определяемые параметры, позволяющие осуществлять мониоринг модулирования активности p300, включают: определение уровней AR и сплайс- вариантов AR; модулирование активности AR путем оценки уровней чувствительных к AR генов, включая TMPRSS2 и KLK3. Другие суррогатные маркеры функциональной активности AR включают p21, c-Myc и p53. С учетом того, что терапевтические агенты, которые модулируют активность AR, одобрены для применения при КРРПЖ, биомаркеры для оценки эффектов нацеливания на p300 и последующего модулирования AR уже широко доступны и используются в клинических условиях.

Было показано, что AR экспрессируется различными типами раковых опухолей. Помимо рака предстательной железы, они включают рак груди и мочевого пузыря. Можно ожидать, что модулирование активности p300 будет иметь терапевтическое применение в лечении таких видов рака, а также других состояний, при которых экспрессируется AR. Кроме того, вероятно, что p300 регулирует уровни других ядерных рецепторов гормонов, что также расширяет возможности клинического применения нацеленных на p300 агентов.

Недавняя публикация (Ogiwara et al. (2016) Cancer Discovery. 6; 430-445) показала, что опухоли, которые несут мутации, приводящие к потере функции, в CBP исключительно чувствительны к ингибированию p300. И наоборот, опухоли с мутациями p300 исключительно чувствительны к ингибированию CBP. В случае рака легких генетический анализ показывает, что такие мутации, приводящие к потере функции, несут до 15% как немелкоклеточных, так и мелкоклеточных опухолей. Аналогичные мутации также обнаруживаются в до 25% раковых опухолей мочевого пузыря, а также при ряде гематологических злокачественных

заболеваний, включая лимфому и лейкемию. Ожидается, что модулирование p300 и/или CBP будет полезным в терапии опухолей, несущих эти мутации.

Другие недавние публикации (Casey et al. (2016) Science. 352; 227-231; Ghosh et al. (2016) JBC онлайн) показали, что CBP/p300 регулирует экспрессию ключевых белков контрольных точек иммунитета, таких как CTLA4/PDL1, а также дифференцировку и функцию t-регуляторных клеток. Можно ожидать, что регулирование p300 и/или CBP обеспечит дополнительные терапевтические эффекты в комбинации с агентами, нацеленными на иммуно-онкологическую систему.

Соединение согласно настоящему изобретению обладает активностью модуляторов активности p300 и/или CBP. Соответственно, его можно применять для лечения рака или другого медицинского состояния, при котором экспрессируется AR, или при видах рака, при которых происходит активация функции CBP и/или p300. Виды рака, которые можно лечить, включают виды рака, экспрессирующие AR, или иным образом связанные с AR, те, которые несут мутации, обуславливающие потерю функции, в CBP или p300, и те, к которых активированы CBP и/или p300.

Виды рака, которые можно лечить, включают рак предстательной железы, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак лёгких, лимфому и лейкоз, но не ограничиваются ими. Раком предстательной железы может быть, например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Раком лёгких может быть, например, немелкоклеточный рак лёгких или мелкоклеточный рак лёгких. Таким образом, пациента или животного, страдающего от рака, можно лечить способом, включающим введение ему соединений согласно настоящему изобретению. Это позволит улучшить состояние указанного пациента.

Таким образом, соединение согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту, человеку или животному, в комбинации с лучевой терапией или другим терапевтическим средством для лечения рака. Соответственно, настоящее изобретение, помимо прочего, обеспечивает комбинированную терапию, в которой соединение согласно настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, вводят одновременно или последовательно с лучевой терапией; или

вводят одновременно, последовательно или в виде комбинированного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами для лечения рака.

Таким терапевтическим агентом или любым другим терапевтическим агентом будет агент, традиционно используемый для лечения рака указанного типа. Классы терапевтических агентов, с которыми соединение согласно настоящему изобретению, как правило, комбинируют для лечения рака предстательной железы, включают антагонисты рецепторов андрогенов, например энзалутамид, и ингибиторы CYP17A1 (17α-гидроксилаза/C17,20-лиаза), например, абиратерон; агенты цитотоксической химиотерапии, например доцетаксел; для лечения рака легких включают агенты цитотоксической химиотерапии, например цисплатин, карбоплатин, доцетаксел; для лечения рака мочевого пузыря включают агенты цитотоксической химиотерапии, например гемцитабин, цисплатин или агенты для иммунной терапии, например, *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ). Другие классы агентов, с которыми можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению, включают ингибиторы контрольной точки иммунного ответа, например, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилумумаб; ингибиторы PARP (поли-(АДФ-рибоза)-полимераза), такие как олапариб; и ингибиторы CDK4/6 (циклинзависимая киназа 4 и 6).

Термин "комбинирование" в контексте настоящего описания относится к одновременному, раздельному или последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, задержка введения второго компонента не должна приводить к потере полезного эффекта комбинации.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему

(а) соединение согласно настоящему изобретению, описанное выше; и

(б) один или несколько других терапевтических агентов;

для раздельного, одновременного или последовательного введения при профилактическом или терапевтическом лечении рака, например, конкретных видов рака, упомянутых выше. Другим терапевтическим агентом может быть, например, антагонист рецептора андрогена, ингибитор CYP17A1, ингибитор PARP или ингибитор CDK4/6. Более конкретно, им может быть энзалутамид, абиратерон или олапариб.

Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить в различных лекарственных формах, например, перорально, в таких формах, как таблетки, капсулы, таблетки с сахарным или пленочным покрытием, жидкие растворы или суспензии, или парентерально, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Следовательно, указанное соединение может быть введено путём инъекции или инфузии.

Дозировка зависит от множества факторов, включающих возраст, вес и состояние пациента и путь введения. Суточные дозы могут варьировать в широких пределах и будут корректироваться с учётом индивидуальных требований в каждом конкретном случае. Однако, как правило, дозировка, принятая для каждого пути введения, когда указанное соединение вводится отдельно взрослым людям, составляет от 0.0001 до 50 мг/кг, чаще всего в диапазоне от 0.001 до 10 мг/кг массы тела, например, от 0.01 до 1 мг/кг. Такая дозировка может быть введена, например, от 1 до 5 раз в день. Для внутривенной инъекции подходящая суточная доза составляет от 0.0001 до 1 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0.0001 до 0.1 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить в виде разовой дозы или в соответствии с режимом раздельных доз.

Соединение согласно настоящему изобретению разработано для применения в качестве фармацевтической или ветеринарной композиции, также содержащей фармацевтически приемлемый или приемлемый для ветеринарного применения носитель или разбавитель. Указанные композиции обычно получают в соответствии с общепринятыми способами и вводят в фармацевтически приемлемой или приемлемой для ветеринарного применение форме. Указанное соединение можно вводить в любой обычной форме, например, следующим образом:

А) Перорально, например, в виде таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже, леденцов, водных или масляных суспензий, жидких растворов, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твёрдых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым известным в данной области техники способом для приготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов,

выбранных из групп, состоящих из подсластителей, вкусоароматических веществ, красителей и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные на вкус препараты.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые пригодны для изготовления таблеток. Этими вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие вещества и разрыхлители, например кукурузный крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или натрия крахмал гликолят; связующие агенты, например, крахмал, желатин или акация; смазывающие вещества, например, кремнезем, стеарат магния или кальция, стеариновая кислота или тальк; шипучие смеси; красители, подсластители, смачивающие вещества, такие как лецитин, полисорбаты или лаурилсульфат. Указанные таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, чтобы задерживать распад и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с замедленным высвобождением, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Такие препараты могут быть изготовлены известным способом, например, путём смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или плёночного покрытия.

Композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент присутствует как таковой, или в смеси водяной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие

вещества, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагакант и гуммиарабик; диспергирующими или смачивающими веществами могут быть природные фосфатиды, например, лецитин или продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанол или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и маннита, такие как полиоксиэтилен сорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов маннита, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат.

Указанные водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляная суспензия может быть приготовлена путём суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Указанная масляная суспензия может содержать загуститель, например, пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт.

Подсластители, такие как те, что упомянуты выше, и вкусоароматические вещества могут быть добавлены для получения приятного на вкус перорального препарата. Срок хранения этих композиций может быть увеличен путём добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии путём добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или увлажняющим агентов и суспендирующих агентов являются агенты, упомянутые выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть в форме эмульсий "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе камеди, например, гуммиарабик или трагакант, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин бобов и сложные эфиры или частично сложные эфиры, полученные из жирных кислот, ангидриды маннита, например, сорбитан моноолеат и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Указанная эмульсия также может содержать подсластители и вкусоароматические вещества. Сиропы и эликсиры могут быть смешаны с подсластителями, например, глицерином, сорбитом или сахарозой. В частности, сироп для пациентов с диабетом может содержать только носители, например, сорбит, которые не метаболизируются до глюкозы или которые в очень малой степени метаболизируют до глюкозы.

Такие композиции могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и красители.

Б) Парентерально, либо подкожно, либо внутривенно, либо внутримышечно, либо внутрижелудочно, либо инфузионными методами, в виде стерильных инъекционных водных или масляных суспензий. Такая суспензия может быть приготовлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием тех подходящих дисперсий смачивающих веществ и суспендирующих веществ, которые были упомянуты выше. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном исходном приемлемом разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле.

Приемлемыми носителями и растворителями, которые можно использовать, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое лёгкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или

диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

C) Путём ингаляции, в виде аэрозолей или растворов для небулайзеров.

D) Ректально, в форме суппозиториев, приготовленных смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твёрдым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

E) Топически (местно), в форме кремов, мазей, желе, глазных капель, растворов или суспензий.

Ниже настоящее изобретение описано посредством примеров и справочных примеров:

Таблица 1: Сокращения

AcOH	кристаллическая уксусная кислота
Aq (вод.)	водный
Ac	ацетил
Boc	*трет*-бутоксикарбонил
br	широкий
CatCart®	Каталитический картридж
CDI	1,1-карбонилдиимидазол
d	дублет
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	*N*,*N*-диизопропилэтиламин
ДМФА	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
(электрораспыление$^+$)	ионизация электрораспылением, положительный режим
Et	Этил
EtOAc	этилацетат
ФБС	Фетальная бычья сыворотка

HOBt	1-гидроксибензотриазол
ч	час(ы)
$(M+H)^+$	Протонированный молекулярный ион
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин	минуты(ы)
m/z:	Отношение масса/заряд
NMP	1-метилпирролидин-2-он (*N*-метил-2-пирролидон)
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс (спектроскопия)
PdCl2dppf	(1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II) дихлорид
Ph	фенил
ФСБ	Фосфатно-солевой буфер
PPh_3	трифенилфосфин
q	квартет
КТ	Комнатная температура
ОФ-ВЭЖХ	Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
s	синглет
SCX	Твердофазный катионообменник (смола)
S_NAr	Нуклеофильное ароматическое замещение
t	триплет
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
ТЭА	триэтиламин
ТФУК	трифторуксусная кислоты
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS-Cl	хлортриизопропилсилан
TMB	3,3′,5,5′-третраметилбензидин

XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие процедуры

Все исходные материалы и растворители либо получали из коммерческих источников, либо получали как описано в литературе. Если не указано иное, все реакции проводили с перемешиванием. Органические растворы сушили рутинным способом с применением безводного сульфата магния. Гидрогенирование проводили в поточном реакторе Thales H-cube в указанных условиях.

Колоночную хроматографию проводили на предупакованных картриджах с окидом кремния (230-400 меш, 40-63 мкМ) с применением указанного количества. Катионообменник на твердой подложке (твердофазный) приобретали в Supelco и обрабатывали 1М хлороводородной кислотой перед применением. Если не указано иное, реакционную смесь, которую предстояло очищать, сначала промывали метанолом (MeOH) и придавали ей кислотность при помощи нескольких капель AcOH. Этот раствор загружали прямо на катионообменник (SCX) и промывали метанолом (MeOH). Затем целевой материал элюировали, используя для промывания 1% NH_3 в MeOH.

Аналитические методы

Обращенно-фазовая высокоэффективная хроматография:

Аналитическуб ВЭЖХ проводили с использованием колонки Waters Xselect CSH C18, 2.5 мкм, 4.6x30 мм, используя для элюирования градиент 0.1% муравьиной кислоты в MeCN в 0.1% водном растворе муравьиной кислоты; колонки Waters Xbridge BEH C18, 2.5 мкм, 4.6x30 мм, используя для элюирования градиент MeCN в 10 мМ растворе бикарбоната аммония. УФ-спектры элюируемых пиков измеряли с применением либо диодной матрицы, либо детектора с переменной длиной волны на системе Agilent 1100.

Аналитическую ЖХМС проводили с применением колонки Waters Xselect CSH C18, 2.5 мкм, 4.6x30 мм, используя для элюирования градиент 0.1% муравьиной кислоты в MeCN в 0.1% водном растворе муравьиной кислоты (Способ 1); колонку Waters Xbridge BEH C18, 2.5 мкм, 4.6x30 мм, используя для элюирования градиент MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония (Способ 2). УФ- и масс-спектры элюируемых пиков измеряли с применением детектора с переменной длиной волны на устройстве для ЖХМС Agilent 1200 или Agilent Infinity 1260 с одноквадрупольным масс-спектрометром 6120 с положительным и отрицательным режимами ионизации электрораспылением.

Препаративную ВЭЖХ осуществляли с применением колонки Waters Xselect CSH C18, 5 мкм, 19x50 мм с использованием либо градиента 0.1% муравьиной кислоты в MeCN в 0.1% водном растворе муравьиной кислоты, либо градиента MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония; или колонки Waters Xbridge BEH C18, 5 мкм, 19x50 мм с использованием градиента MeCN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония. Фракции собирали после УФ-детектирования на одной длине волны, измерение проводили детектором с переменной длиной волны на устройстве для перепаративной ВЭЖХ Gilson 215 или Varian PrepStar ВЭЖХ; регистрировали массу и УФ на одной длине волны, измерение осуществляли при помощи одноквадрупольного масс-спектрометра ZQ, с ионизацией электрораспылением в положительном и отрицательном режиме, и двухволновым детектором на устройстве для ЖХМС Waters FractionLynx.

Хиральную препаративную ВЭЖХ осуществляли с использованием Gilson Diacel Chiralpak IA или IB, 5 мкм, 20 x 250 мм, 60 мин циклы, 1.0 мл/мин, с применением следующих систем растворителей:
Способ A - 10% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.1% DEA):ДХМ (Diacel Chiralpak IA)
Способ B - 10% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.1% DEA):ДХМ (Diacel Chiralpak IA)

Способ C - 20% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.2% DEA):ДХМ (Diacel Chiralpak IA)

Способ D - 35% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.2% DEA):ДХМ (Diacel Chiralpak IC)

Способ E - 35% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.2% DEA):ДХМ (Diacel Chiralpak IC)

Способ F - 20% EtOH в смеси 4:1 изогексан (0.2% DEA): ДХМ (Diacel Chiralpak IA)

1H-ЯМР-спектроскопия: 1H-ЯМР спектры получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц. В качестве эталонов использовали центральные пики хлороформа-d, диметилсульфоксида-d6 или внутренний стандарт третраметилсилана.

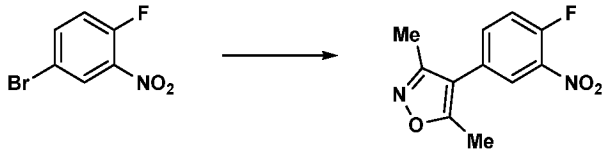
^{1}H-ЯМР-спектроскопия:

^{1}H-ЯМР-спектры получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц с использование остаточного недейтерированного растворителя в качестве эталона.

Справочные примеры

Общий путь A: неконвергентный подход к γ-лактамным аналогам

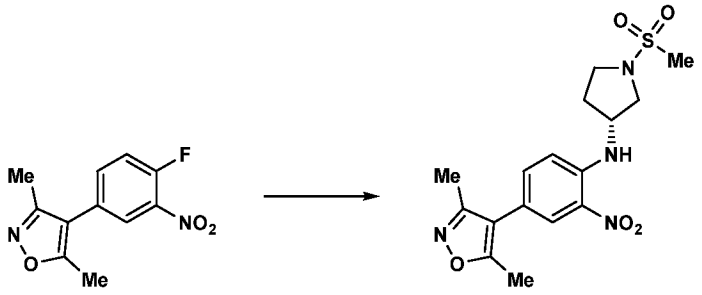
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (промежуточное соединение A)



$PdCl_2$(dppf) (60 г, 82 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси карбоната калия (407 г, 2947 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты (180 г, 1277 ммоль) и 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (216 г, 982 ммоль) в смеси 4:1

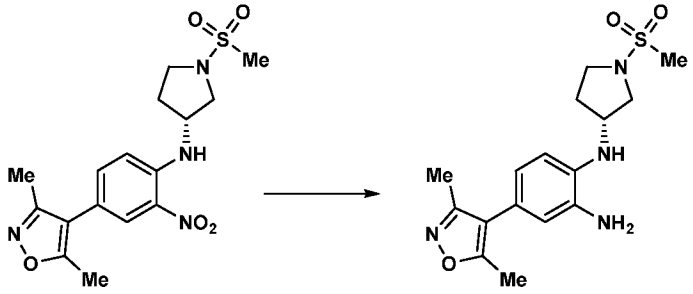
диоксан/вода (3 л). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 x 2 л и 1 x 1 л). Объединенные органические вещества элюировали через слой целита (Celite) и выпаривали при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли ДХМ (1 л) и очищали полученный раствор тремя партиями; каждую партию (400 мл) загружали на фильтра с 1 кг силикагеля и, используя для элюирования ДХМ. Фракции со всех трех слоев фильтров анализировали методом ВЭЖХ; содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (177.6 г, 76%) в форме светло-желтого твердого вещества; вр. уд. 2.08 мин (способ 1), m/z 237 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-*N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амин (B1)



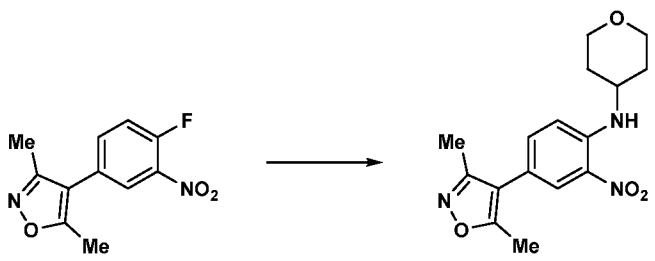
(*R*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пирролидина гидрохлорид (4.9 г, 24.54 ммоль) и ТЭА (11.40 мл, 82 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл, 387 ммоль), добавляли 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (3.86 г, 16.36 ммоль) и перемешивали при 45 °C в течение 30 ч. Смесь выпаривали под вакуумом, а остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали под вакуумом. Полученное в остатке оранжевое твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (220 г колонка, 0-100% EtOAc в (50% ДХМ/изогексан), в результате чего получали (*R*)-*N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амин (5.3 г, 85%); вр. уд. 1.99 мин (способ 2); m/z 381 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N1*-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (промежуточное соединение C1)



(*R*)-*N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амин (5.2 г, 13.67 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 400 мл), затем добавляли концентрированный водный раствор аммиака (10.65 мл, 273 ммоль) и дитионит натрия (23.80 г, 137 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Слои разделяли и экстрагировали водные экстракты этилацетатом (20 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали (*R*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N1*-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (3.89 г, 72%) в виде розовой пены; вр. уд. 1.68 мин (способ 2); m/z 351 (M+H)+ (электрораспыление+).

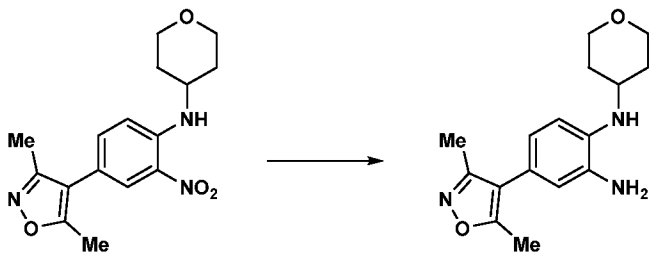
***N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин (B2)**



Тетрагидро-*2H*-пиран-4-амин (2.63 мл, 25.4 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл, 122 ммоль) и ТЭА (8.85 мл, 63.5 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол - **Промежуточное соединение A** (5 г, 21.17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 16 ч.

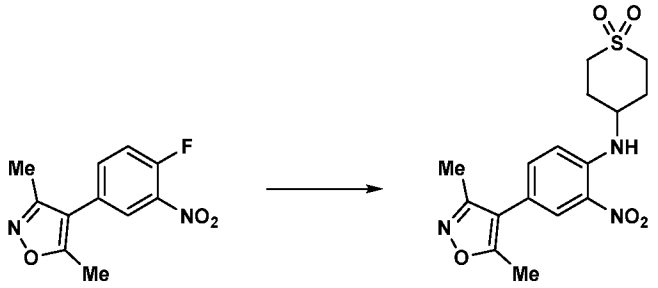
Добавляли дополнительное количество смеси амин/основания (1/2 молярного эквивалента) и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали на воду (100 мл), фильтровали образовавшееся твердое вещество под вакуумом, промывали водой (50 мл), изогексаном (100 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали *N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин (6.5 г, 96%) ярко-оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.13 мин (способ 2); m/z 318 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)бензол-1,2-диамин (C2)



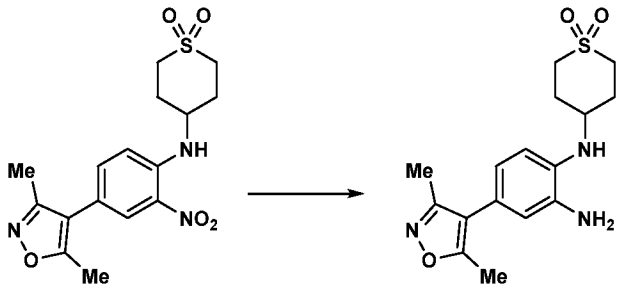
Дитионит натрия (75 г, 431 ммоль) добавляли к раствору *N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-амина (13.1 г, 40.9 ммоль) и концентрированного аммиака (32 мл, 822 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 200 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и солевым раствором (100 мл), фазы разделяли, сушили органические вещества при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали липкую розовую пену. Эту пену разбавляли в диэтиловом эфире (150 мл) в течение ночи, затем собирали фильтрацией, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)бензол-1,2-диамин (8.57 г, 70%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 0.83 мин (способ 1); m/z 288 (M+H)+ (электрораспыление+).

***N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин (B3)**



К смеси 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (6.60 г, 27.9 ммоль) и 4-аминотетрагидро-2*H*-тиопиран-1,1-диоксида (5 г, 33.5 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли ТЭА (8.56 мл, 61.4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч, затем гасили в ледяной воде (200 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой, в результате чего получали 4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксид (10.2 г, 92%) в виде ярко-оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1); m/z 366 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксид (C3)

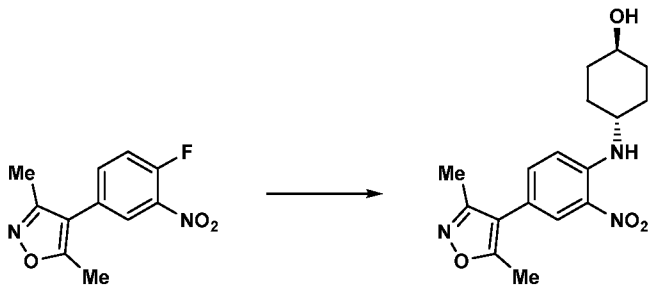


4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксид (10.2 г, 27.9 ммоль) добавляли к раствору дитионита натрия (48.6 г, 279 ммоль) и гидроксида аммония (78 мл, 558 ммоль) в ТГФ (150 мл) и воде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем концентрировали под вакуумом для удаления органических веществ. Оставшийся водный слой (содержащий твердый продукт) фильтровали под вакуумом, промывали водой (2 x 100 мл) и вакуумировали досуха. Твердое вещество переносили в колбу и растирали с эфиром. После фильтрации и высушивания под

вакуумом получали 4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксид (4.94 г, 48%) в виде светло-бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.24 мин (способ 1); m/z 336 (M+H)+ (электрораспыление+).

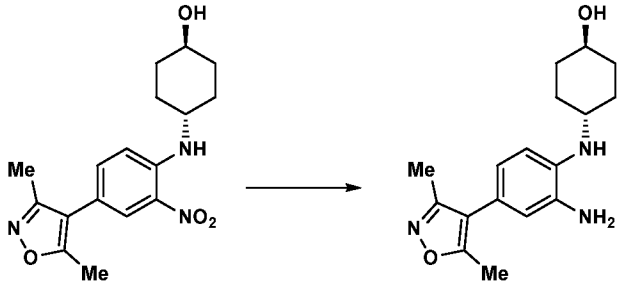
_(1r,4r)_-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексан-1-ол

(B4)



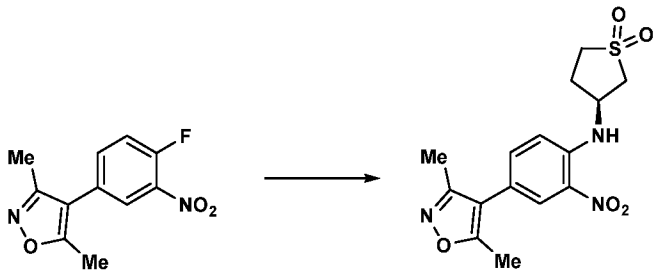
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (32.6 г, 138 ммоль), *транс*-4-аминоциклогексанол (18.5 г, 160.6 ммоль) и карбонат калия (40 г, 289 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (500 мл) в течение 3 ч. Смесь разбавляли по каплям водой (2 л) при интенсивном перемешивании. Полученный осадок собирали фильтрацией, в результате чего получали (1r,4r)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексанол (56.5 г, 99%) в виде ярко-оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1); m/z 332 (M+H)+ (электрораспыление+).

_(1r,4r)_-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклогексан-1-ол (C4)



Дитионит натрия (300 г, 1465 ммоль) медленно добавляли тремя порциями (*приблизительно* 100 г) к смеси *(1r,4r)*-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексанола (56 г, 135 ммоль), концентрированного аммиака (110 мл, 2825 ммоль), смеси ТГФ/вода (1:1, 1 л, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут (в целом). Смесь разбавляли водой (2 L), затем осадок собирали фильтрацией, в результате чего получали розовое твердое вещество. Твердое вещество выпаривали в ацетонитриле (500 мл), в результате чего получали (1r,4r)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклогексан-1-ол (33 г, 80%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.05 мин (способ 1); m/z 302 (M+H)+ (электрораспыление+).

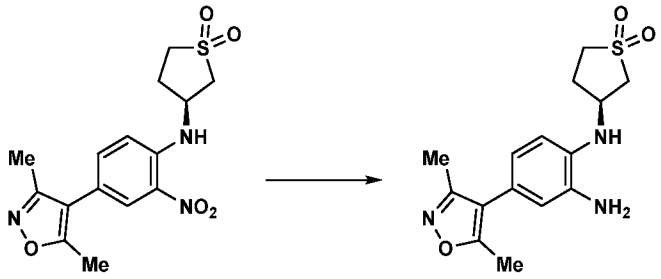
(*S*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидротиофен 1,1-диоксид (B5)



Смесь 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (2.92 г, 12.35 ммоль) и (*S*)-3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксида (1.67 г, 12.35 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (20 мл) и добавляли ТЭА (6.89 мл, 49.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч, затем вливали в ледяную воду (100 мл). Твердый остаток собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали водой, в результате чего после фильтрации получали (S)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидротиофен 1,1-диоксид (B5) (4.47 г, 100%) в виде

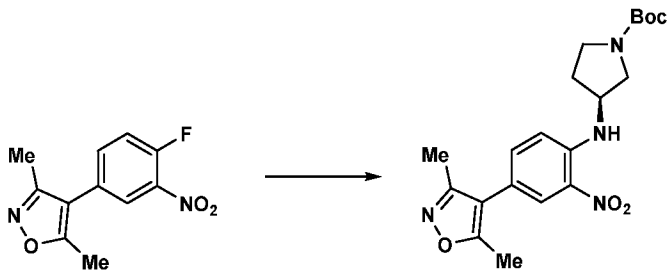
ярко-оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.88 мин (способ 1); m/z 352 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидротиофен 1,1-диоксид (C5)



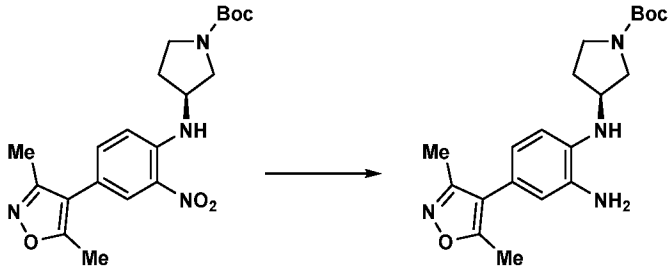
(*S*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид (3.42 г, 9.73 ммоль) растворяли в воде (150 мл) и ТГФ (150 мл). Добавляли раствор гидроксида аммония (7.58 мл, 195 ммоль) и дитионит натрия (16.95 г, 97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (200 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1M раствором NaOH (2 x 200 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали беловатое твердое вещество, которое растирали с эфиром и собирали фильтрацией, в результате чего получали (*S*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидротиофен 1,1-диоксид (1.4 г, 42%) в виде супучего светло-розового твердого вещества; вр. уд. 1.26 мин (способ 1); m/z 322 (M+H)+ (электрораспыление+).

***трет*-бутил(*S*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (B6)**



Смесь 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (6.34 г, 26.8 ммоль) и *(S)-трет*-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (5 г, 26.8 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (100 мл) и добавляли ТЭА (11.23 мл, 81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 72 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяную воду (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали *(S)-трет*-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (11.57 г, 99%) в виде густого оранжевого масла; вр. уд. 1.26 мин (способ 1); m/z 322 (M+H)+ (электрораспыление+).

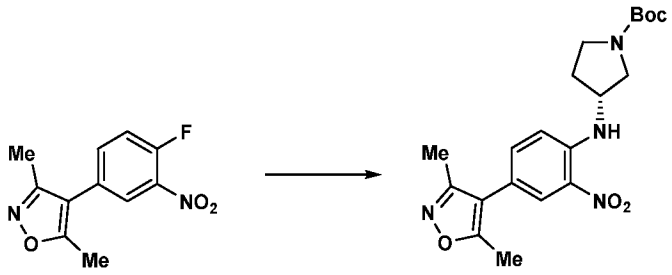
трет-бутил(S)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (C6)



(S)-трет-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (10.8 г, 26.8 ммоль) растворяли в воде (500 мл) и ТГФ (500 мл). Добавляли концентрированный аммиак (20.90 мл, 537 ммоль) и дитионит натрия (46.7 г, 268 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (500 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (400 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали беловатое твердое вещество. Этот материал растирали с эфиром и собирали фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали легкое рассыпчатое беловатое твердое веществом. После анализа методами ЖХМС и ЯМР растертый материал и материал, полученный из фильтрата, объединяли, в результате чего получали (*S*)-трет-бутил 3-((2-амино-4-

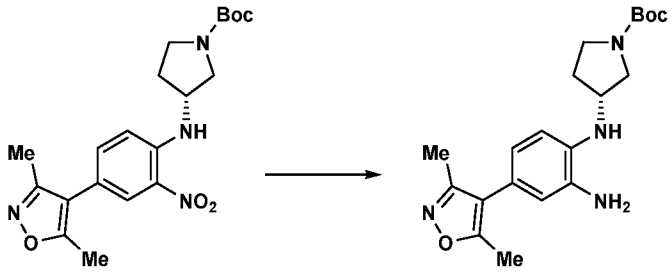
(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (7.64 г, 76%) в виде беловатого рассыпчатого твердого вещества; вр. уд. 1.98 мин (способ 1); m/z 273 (M-Boc+H)+ (электрораспыление+).

***Трет*-бутил(*R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (B6)**



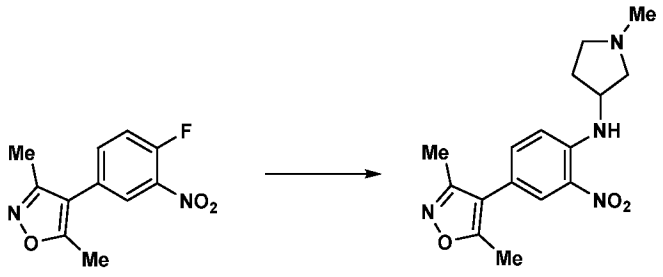
Смесь 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (10 г, 42.3 ммоль) и (*R*)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (7.89 г, 42.3 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (100 мл) и добавляли ТЭА (17.70 мл, 127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18h, затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 72 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяной воде (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (*R*)-трет-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин -1-карбоксилат (17.85 г, 96%) в виде густого оранжевого масла; вр. уд. 2.55 мин (способ 1); m/z 403 (M+H)+ (электрораспыление+).

Трет-бутил(R)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (C6)



(*R*)-*Трет*-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (17.04 г, 42.3 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 1 л). Добавляли аммиак (33.0 мл, 847 ммоль) и дитионит натрия (73.7 г, 423 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (500 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (400 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали светло-персиковое рассыпчатое твердое вещество. Этот материал растирали с эфиром и собирали фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали светлую пену. Растертый материал и материал, полученный из фильтрата, объединяли, в результате чего получали (R)-трет-бутил 3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино) пирролидин-1-карбоксилат (13.58 г, 85%) в виде светло-персикового рассыпчатого твердого вещества; вр. уд. 1.98 мин (способ 1); m/z 273 (M-Boc+H)+ (электрораспыление+).

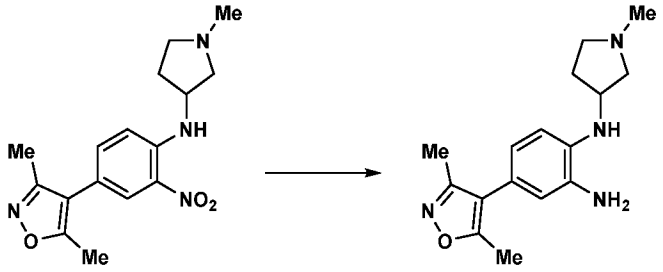
N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-метилпирролидин-3-амин (B7)



1-метилпирролидин-3-амин (1.060 г, 10.58 ммоль) добавляли к суспензии 1-метилпирролидин-3-амина, *бис*-гидрохлорида (2.75 г, 15.88 ммоль) в DIPEA (8.32 мл, 47.6 ммоль) и ТГФ (30 мл, 366 ммоль), перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин. В суспензию добавляли раствор 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (2.5 г, 10.58 ммоль) в ДМФА (5 мл, 64.6 ммоль) добавляли и перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 20 ч, затем в течение ещё 20 ч при 70 °C. Добавляли дополнительное количество 1-метилпирролидин-3-амина (1.060 г, 10.58 ммоль) и перемешивали в течение 5 ч.

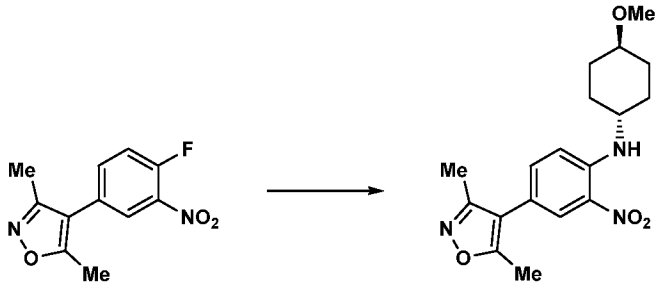
Добавляли дополнительное количество ДМФА (10 мл, 129 ммоль) и перемешивали в течение ещё 20 ч. Растворители выпаривали под вакуумом, разделяли остаток между EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2 x 50 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Раствор сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали под вакуумом. Полученную в остатке смолу очищали хроматографией на устройстве Companion (180г колонка, 0-100% EtOAc в ДХМ, затем 0-50% (ДХМ/MeOH/NH_3 (80:20:1) в ДХМ, загрузка в ДХМ), в результате чего получали N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-метилпирролидин-3-амин -**Промежуточное соединение B7** (2.5 г, 75%); вр. уд. 1.10 мин (способ 1); m/z 317 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (C7)



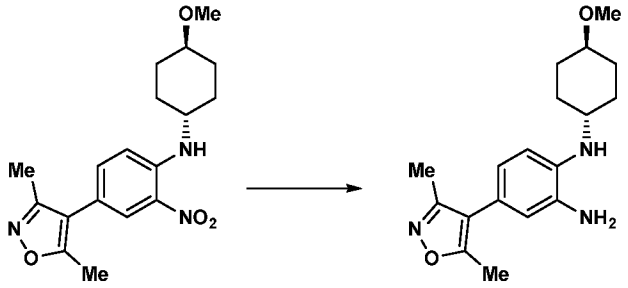
Промежуточное соединение B7 (2.5 г, 7.90 ммоль) и концентрированный аммиак (5 мл, 128 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 150 мл). Добавляли дитионит натрия (13.76 г, 79 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамин **Промежуточное соединение C7** (1.8 г, 77%) в виде оранжево-желтого твердого вещества; вр. уд. 0.31 мин (способ 1); m/z 287 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-((*1r,4r*)-4-метоксициклогексил)-2-нитроанилин (B8)



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (0.609 г, 2.58 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (20 мл) и ТЭА (1.079 мл, 7.74 ммоль). (1r,4r)-4-метоксициклогексанамин (0.4 г, 3.10 ммоль) добавляли и нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 84 ч. После охлаждения до к.т. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом (азеотропируя ацетонитрилом), в результате чего получали неочищенный 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-2-нитроанилин (1.1 г, 3.12 ммоль, >100%), который использовали без очистки на следующем этапе; вр. уд. 2.40 мин (способ 1); m/z 346 (M+H)+ (электрораспыление+).

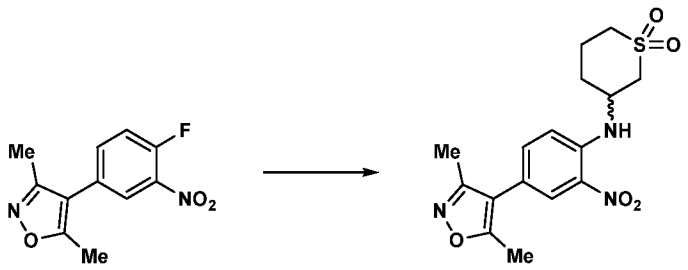
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*^{1}-((*1r,4r*)-4-метоксициклогексил)бензол-1,2-диамин (C8)



4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-((*1r,4r*)-4-метоксициклогексил)-2-нитроанилин (0.89 г, 2.58 ммоль) растворяли в воде (50 мл) и ТГФ (50 мл). Добавляли концентрированный аммиак (2.0 мл, 51.5 ммоль) и дитионит натрия (4.49 г, 25.8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Добавляли

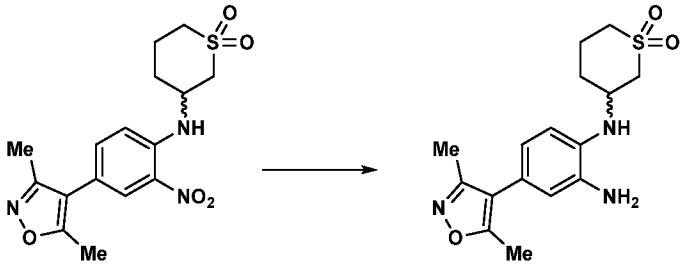
EtOAc (250 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (150 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-((*1r,4r*)-4-метоксициклогексил)бензол-1,2-диамин (680 мг, 81%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.24 мин (способ 1); m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксид (B9)



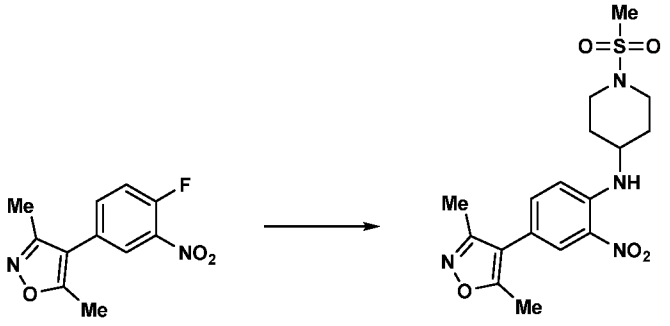
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (2 г, 8.47 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и ТЭА (4.72 мл, 33.9 ммоль). Добавляли 3-аминотетрагидро-2*H*-тиопиран 1,1-диоксида гидрохлорид (1.89 г, 10.16 ммоль) добавляли и нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 84 ч. Добавляли ДМФА (20 мл) и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом (азеотропируя ацетонитрилом), в результате чего получали 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидро-2*H*-тиопиран-1,1-диоксид (3.6 г, 8.37 ммоль, 99%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.93 мин (способ 1); m/z 366 (M+H)+ (электрораспыление+).

3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид (C9)



3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид (3.09 г, 8.46 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 400 мл). Добавляли концентрированный аммиак (6.59 мл, 169 ммоль) и дитионит натрия (14.72 г, 85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (500 мл), смесь переносили в делительную воронку и промывали последовательно 1M раствором NaOH (400 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу пропускали через картридж PhaseSep© и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид (1.80 г, 62%) в виде беловатой пленки; вр. уд. 1.31 мин (способ 1); m/z 336 (M+H)+ (электрораспыление+).

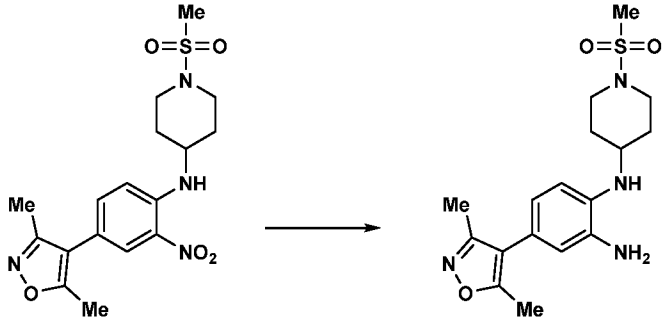
***N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (B10)**



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (2 г, 8.47 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и ТЭА (4.72 мл, 33.9 ммоль). Добавляли 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина гидрохлорид (2.182 г, 10.16 ммоль), нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 84 ч. Добавляли ДМФА (20 мл) добавляли и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяной воде (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом

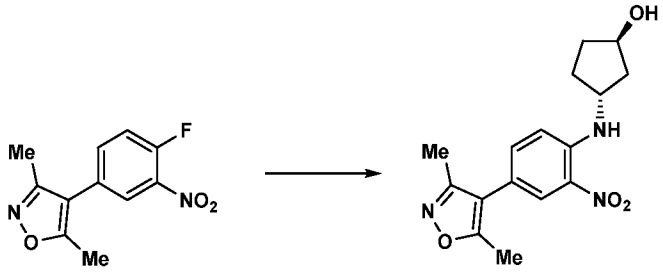
(азеотропируя ацетонитрилом), в результате чего получали N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (4.67 г, 11.72 ммоль, 138 % выход) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки на следующем этапе; вр. уд. 2.11 мин (способ 1); m/z 395 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*^{1}-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)бензол-1,2-диамин (C10)



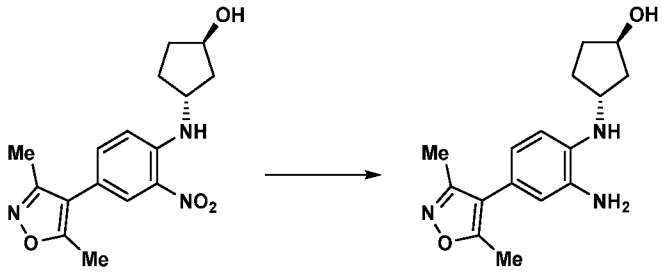
N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (3.34 г, 8.47 ммоль) растворяли в воде (200 мл) и ТГФ (200 мл). Добавляли концентрированный аммиак (6.59 мл, 169 ммоль) и дитионит натрия (14.74 г, 85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2ч. Добавляли EtOAc (500 мл), смесь переносили в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (400 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)бензол-1,2-диамин (1.97 г, 4.97 ммоль, 58.7 % выход) в виде беловатой пленки; вр. уд. 1.35 мин (способ 1); m/z 365 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*1R,3R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентан1-ол (B11)



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (1.14 г, 4.84 ммоль), (*1r,3r*)-3-аминоциклопентанола гидрохлорид (1.0 г, 7.27 ммоль) и ТЭА (2.4 мл, 16.96 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ТГФ (17.47 мл, 213 ммоль) в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом/предадсорбировали на диоксиде кремния. Очистка флэш-хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 50-100% EtOAc/изогексан) давала *(1r,3r)*-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанол (0.66 г, 40%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.94 мин (способ 1); m/z 318 (M+H)+ (электрораспыление+).

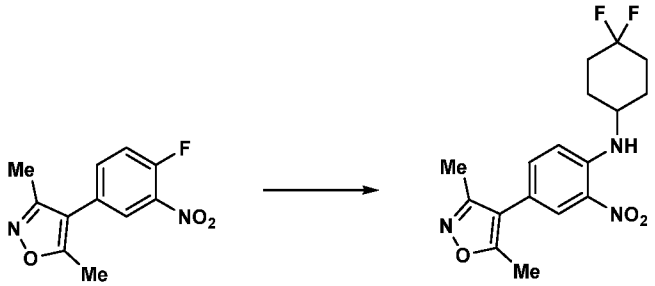
(*1R,3R*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклопентан1-ол (C11)



(*1R,3R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанол (0.66 г, 2.080 ммоль) и концентрированный аммиак (1.296 мл, 33.3 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (40 мл). Добавляли дитионит натрия (3.62 г, 20.80 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1.5 ч. Добавляли EtOAc (200 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (50 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через картридж PhaseSep© и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (*1R,3R*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклопентанол (0.45 г, 1.535 ммоль, 73.8 %

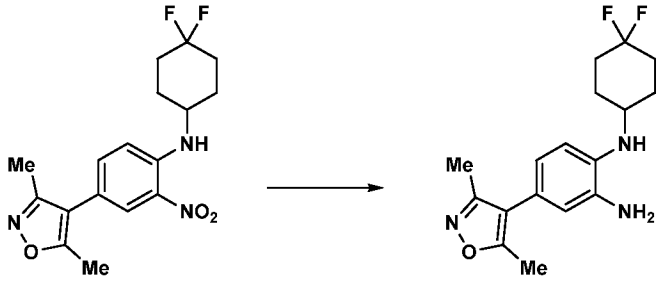
выход) в виде фиолетового твердого вещества; вр. уд. 1.06 мин (способ 1); m/z 288 (M+H)+ (электрораспыление+).

_N_-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (B12)



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (4.0 г, 16.77 ммоль), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (3.0 г, 17.48 ммоль) и карбонат калия (7.0 г, 50.6 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (60 мл) в течение 2 ч. Добавляли 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (3.0 г, 17.48 ммоль) и карбонат калия (7.0 г, 50.6 ммоль) и нагревали смесь в течение ещё 4 ч. Смесь охлаждали, затем разбавляли водой (200 мл) и фильтровали, в результате чего получали _N_-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (5.85 г, 98%) в виде оранжевого кристаллического твердого вещества; вр. уд. 1.67 мин (способ 1); m/z 352 (M+H)+ (электрораспыление+).

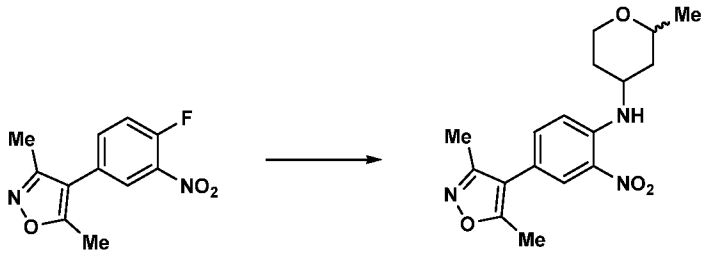
_N_^{1}-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (C12)



Дитионит натрия (38.5 г, 188 ммоль) добавляли к смеси _N_-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилина (5.85 г, 16.48 ммоль), концентрированного аммиака (15 мл, 385 ммоль), смеси ТГФ/вода (1:1, 120 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Смесь

разбавляли водой (250 мл), затем фильтровали, в результате чего получали N^1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (4.1 г, 70% выход); вр. уд. 1.27 мин (способ 1); m/z 322 (M+H)+ (электрораспыление+).

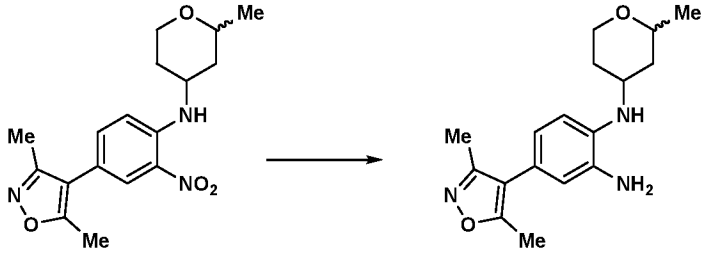
N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин (B13)



Раствор 2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (1.024 г, 8.89 ммоль), DIPEA (2.59 мл, 14.82 ммоль) и 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (1.75 г, 7.41 ммоль) в ТГФ (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*/предадсорбировали на диоксиде кремния. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (40 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан), в результате чего получали N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин (1.76 г, 71%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 2.27 мин (способ 1); m/z 332 (M+H)+ (электрораспыление+).

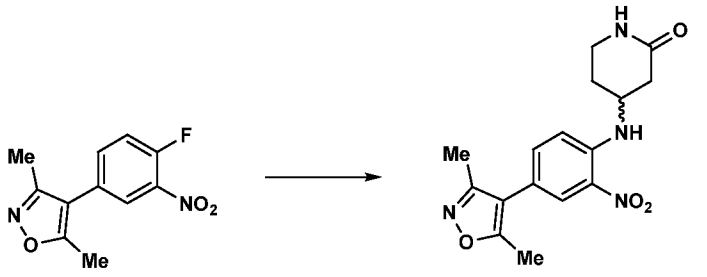
Продукт анализировали методом ЖХМС (Agilent, X-Select, Waters X-Select C18, 2.5 мкм, 4.6x30 мм, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты) 4 минутный метод, 5-95% MeCN/вода): 1576-41-P, m/z 332.2 (M+H)+ (электрораспыление+); при 2.27 мин, 99% чистота при 254 нм. ^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО) соглаовался со структурой продукта, в виде смеси 9:1 диастереомеров.

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензол-1,2-диамин (C13)



N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин (1.66 г, 5.01 ммоль) растворяли в ТГФ (71.0 мл, 867 ммоль), добавляли воду (68.2 мл, 3787 ммоль), аммиак (3.90 мл, 100 ммоль) и дитионит натрия (8.72 г, 50.1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)бензол-1,2-диамин (1.45 г, 85 % выход) в виде желтого масла; вр. уд. 1.55 мин (способ 1); m/z 302 (M+H)+ (электрораспыление+); ^{1}H-ЯМР (d_6-ДМСО), что согласуется со структурой продукта, в виде смеси диастереомеров 9:1.

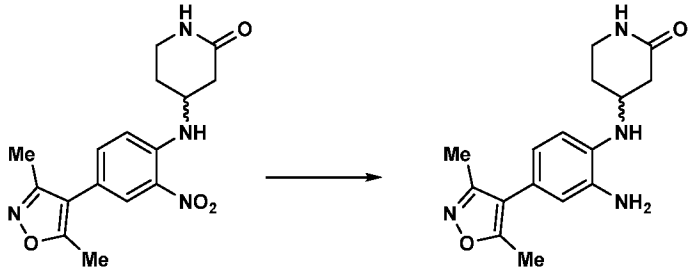
4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пиперидин-2-он (B14)



К раствору 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (1.3 г, 5.50 ммоль) в тетрагидрофуране (26.6 мл) и DIPEA (1.923 мл, 11.01 ммоль) добавляли 4-аминопиперидин-2-он (0.942 г, 8.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Растворители выпаривали *под вакуумом*, а оранжевый остаток разделяли между EtOAc (100 мл), ДХМ (100 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2 x 100 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Раствор сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под*

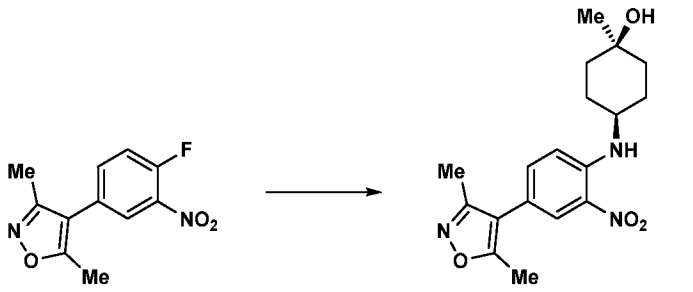
вакуумом. Полученное в остатке оранжевое твердое вещество очищали хроматографией на устройстве Companion (24г колонка, 0-100% EtOAc в ДХМ, затем 0-10% MeOH в ДХМ, загрузка на силикагель), в результате чего получали 4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пиперидин-2-он (1.0 г, 54%) в виде оранжевой пены; вр. уд. 1.66 мин (способ 1); m/z 331 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2-он (C14)



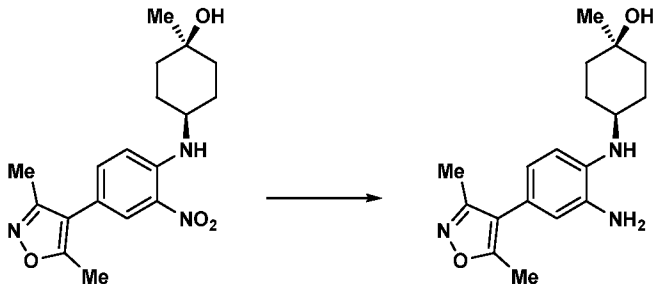
4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пиперидин-2-он (1.0 г, 3.03 ммоль) и концентрированный аммиак (1.886 мл, 48.4 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 58 мл). Добавляли дитиоат натрия (6.24 г, 30.3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т.. После 1 ч перемешивания разделяли слои, водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали 4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2-он (0.67 г, 71%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.41 мин (способ 1); m/z 301 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*1s,4s*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексан-1-ол (B15)



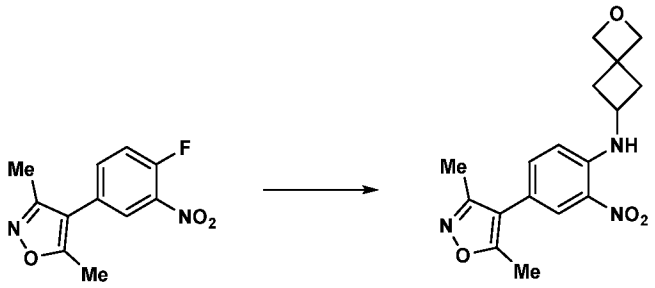
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (750 мг, 3.18 ммоль), (*1s,4s*)-4-амино-1-метилциклогексанол (500 мг, 3.87 ммоль) и карбонат калия (600 мг, 4.34 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (10 мл) в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), затем осадок собирали фильтрацией. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан), в результате чего получали (*1s,4s*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексанол (855 мг, 74%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.15 мин (способ 1); m/z 346 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*1s,4s*)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-1-метилциклогексан-1-ол (C15)



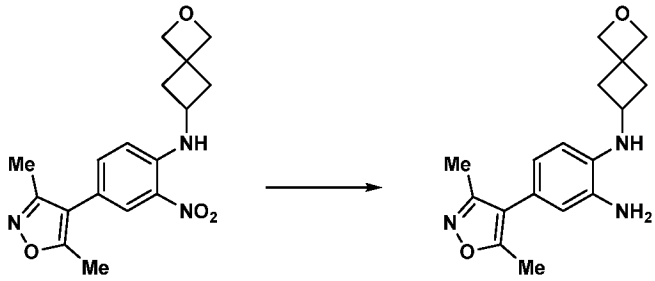
Дитионит натрия (5 г, 24.41 ммоль) добавляли к смеси (*1s,4s*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексанола (844 мг, 2.444 ммоль), концентрированного аммиака (2 мл, 51.4 ммоль), ТГФ/воды (1:1 12 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл), затем дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в этаноле (15 мл) и воде (35 мл) с бикарбонатом натрия (205 мг, 2.444 ммоль) в течение 15 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией, в результате чего получали (1s,4s)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-1-метилциклогексанол (574 мг, 73%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.28 мин (способ 1); m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (B16)



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (1.435 г, 6.08 ммоль) и 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин гидрохлорид (1 г, 6.68 ммоль) растворяли в сухом диметилформамиде (20 мл). Добавляли ТЭА (2.54 мл, 18.23 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяной воде (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали *под вакуумом*, затем азеотропировали с ацетонитрилом, в результате чего получали *N*-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (2.58 г, >100% выход) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки; вр. уд. 2.14 мин (способ 1); m/z 330 (M+H)+ (электрораспыление+).

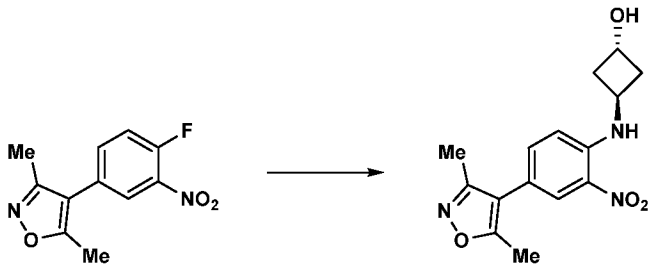
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензол-1,2-диамин (C16)



N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (2.00 г, 6.07 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 300 мл). Добавляли дитионит натрия (10.57 г, 60.7 ммоль), а затем концентрированныцй аммиак (4.73 мл, 121 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 10 мин.

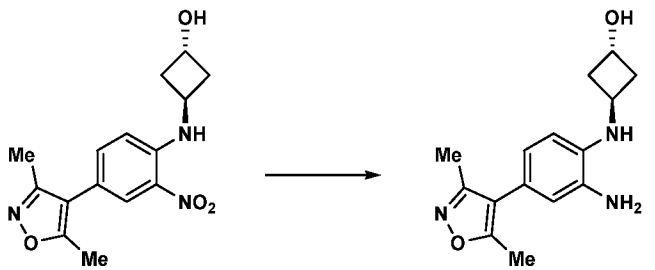
EtOAc (200 мл) добавляли, переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М раствором NaOH (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через картридж PhaseSep© и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензол-1,2-диамин (1.47 г, 4.76 ммоль, 78 % выход) в виде светло-розового твердого вещества; вр. уд. 1.35 мин (способ 1); m/z 300 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*1r,3r*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклобутен-1-ол (B17)



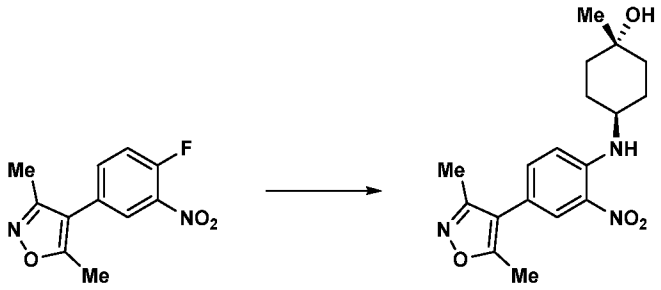
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (8.69 г, 36.8 ммоль) растворяли в сухом диметилформамиде (50 мл) и ТЭА (20.51 мл, 147 ммоль). Добавляли (*1r,3r*)-3-аминоциклобутанол гидрохлорид (5 г, 40.5 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяную воду (300 мл) Осадок собирали, в результате чего получали (*1r,3r*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклобутанол (11.16 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 1.89 мин (способ 1); m/z 304 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*1r,3r*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклобутен-1-ол (C17)



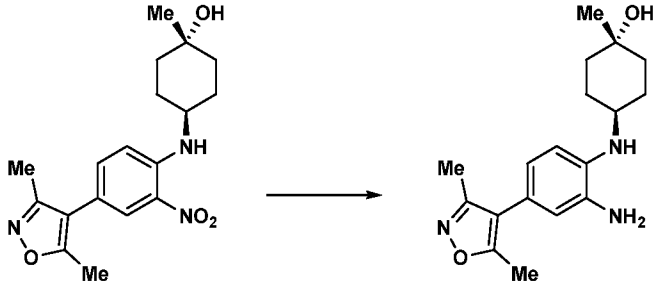
(*1r,3r*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклобутанол (11.16 г, 36.8 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 800 мл). Добавляли дитионат натрия (64.1 г, 368 ммоль), а затем концентрированный аммиак, 28% раств. (28.7 мл, 736 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (1 л), а затем 1M NaOH (500 мл). После перемешивания в течение 5 мин, слоям давали разделиться и удаляли водную фазу. Органическую фазу перемешивали интенсивносолевым раствором (500 мл), давали разделиться, затем собирали и сушили ($MgSO_4$). Растворитель удаляли под вакуумом и растирали остаток с эфиром (200 мл), в результате чего получали (*1r,3r*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклобутанол (7.07 г, 70%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.09 мин (способ 1); m/z 274 (M+H)+ (электрораспыление+).

(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексан-1-ол (B18)



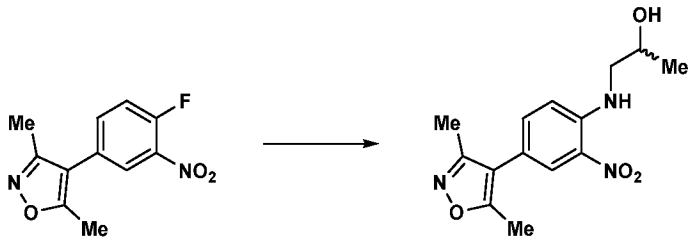
4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (1.618 г, 6.85 ммоль), (1r,4r)-4-амино-1-метилциклогексанол (1.0 г, 7.74 ммоль) и карбонат калия (1.638 г, 11.85 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (20.75 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (200 мл), затем собирали фильтрацией оранжевый преципитат. Неочищенный продукт (примерно 4 г в виде влажного твердого вещества) очищали хроматографией на устройстве Companion (24г колонка, 0-50% EtOAc/ДХМ), в результате чего получали (1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексанол (2.0 г, 79%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин (способ 1); m/z 346 (M+H)+ (электрораспыление+).

(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-1-метилциклогексан-1-ол (C18)



Дитионит натрия (11.10 г, 53.9 ммоль) добавляли к смеси (1r,4r)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)-1-метилциклогексанола (2.0 г, 5.39 ммоль), концентрированного аммиака (4.09 мл, 105 ммоль), ТГФ/воды (1:1, 32.6 мл), затем перемешивали при к.т.. Из-за низкой растворимости объем растворителя удваивали. Через 2 ч слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали (1_r,4_r)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)-1-метилциклогексанол (1.45 г, 82%) в виде фиолетового твердого вещества; вр. уд. 1.10 мин (способ 1); m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

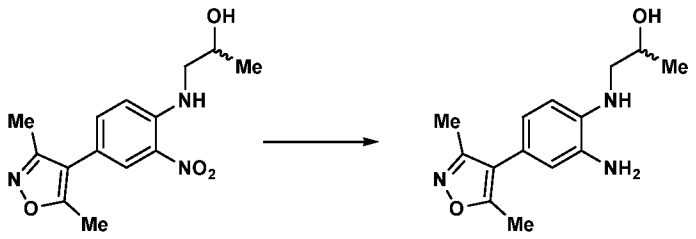
1-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пропан-2-ол (B19)



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (4 г, 16.93 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (69.4 мл, 847 ммоль) и ТЭА (7.08 мл, 50.8 ммоль). Добавляли 1-аминопропан-2-ол (1.438 мл, 18.63 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 75 мл).Органические экстракты объединяли, а затем сушили

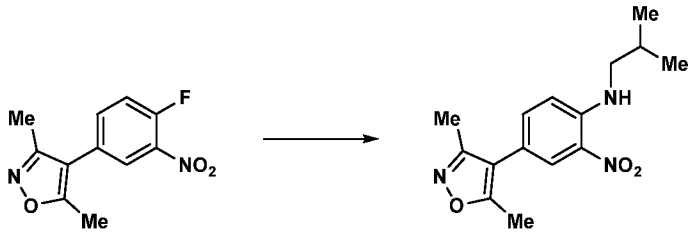
при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 1-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пропан-2-ол (4.90 г, 98%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.85 мин (способ 1); m/z 292 (M+H)+ (электрораспыление+).

1-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пропан-2-ол (C19)



1-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пропан-2-ол (4.9 г, 16.82 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1 132 мл). Добавляли дитионит натрия (34.5 г, 168 ммоль), а затем концентрированный аммиак (13.10 мл, 336 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (200 мл), смесь переносили в делительную воронку и промывали последовательно 1M NaOH (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через картридж PhaseSep© и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали 1-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пропан-2-ол (3.7 г, 78%) в виде красного твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин (способ 1); m/z 262 (M+H)+ (электрораспыление+).

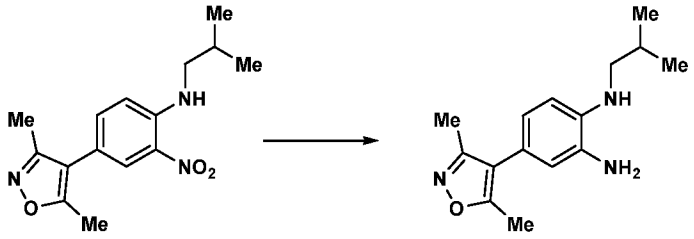
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-изобутил-2-нитроанилин (B20)



Смесь 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазола (10 г, 42.3 ммоль) и 2-метилпропан-1-амина (21.04 мл, 212 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (100 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч, затем вливали в ледяную воду (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали *под*

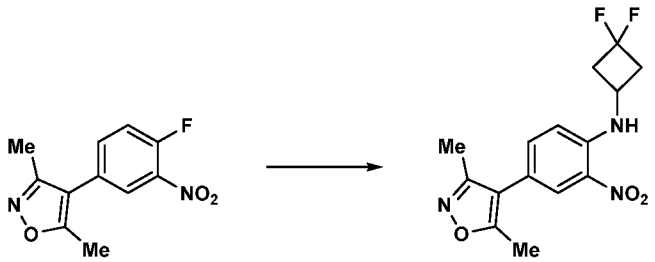
вакуумом, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-изобутил-2-нитроанилин (12.25 г, 100%) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.64 мин (способ 1); m/z 290 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-изобутилбензол-1,2-диамин (C20)



4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-изобутил-2-нитроанилин (12.25 г, 42.3 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 800 мл). Добавляли дитионит натрия (73.7 г, 423 ммоль), а затем концентрированный аммиак (33.0 мл, 847 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (1 л) добавляли, а затем 1M NaOH (500 мл). После перемешивания в течение 5 мин слоям давали разделиться и удаляли водную фазу. Органическую фазу перемешивали интенсивносолевым раствором (500 мл), давали разделиться, затем собирали и сушили ($MgSO_4$). Растворитель удаляли под вакуумом и растирали остаток с эфиром (200 мл), в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-изобутилбензол-1,2-диамин в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.09 мин (способ 1); m/z 274 (M+H)+ (электрораспыление+).

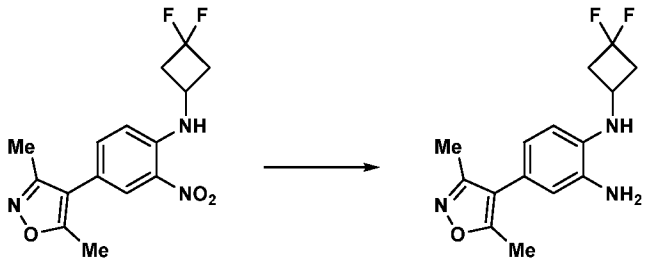
***N*-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (B21)**



4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (1.870 г, 7.92 ммоль) и 3,3-дифторциклобутанамин гидрохлорид (1.25 г, 8.71 ммоль) растворяли в сухом диметилформамиде (20 мл). Добавляли ТЭА (3.31 мл, 23.75 ммоль) и нагревали

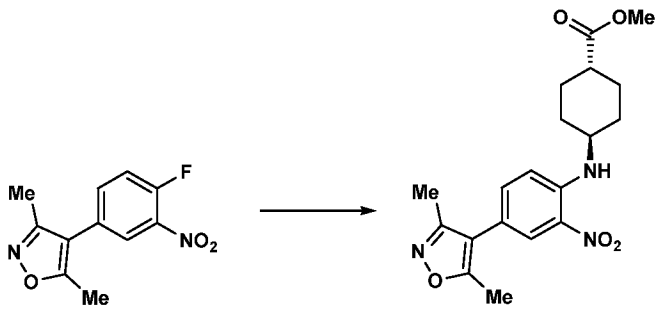
реакционную смесь до 60°C и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 3ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в ледяной воде (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом (азеотропируя с ацетонитрилом), в результате чего получали N-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (2.11 г, 5.94 ммоль, 75 % выход) в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.42 мин (способ 1); m/z 324 (M+H)+ (электрораспыление+).

N^1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (C21)



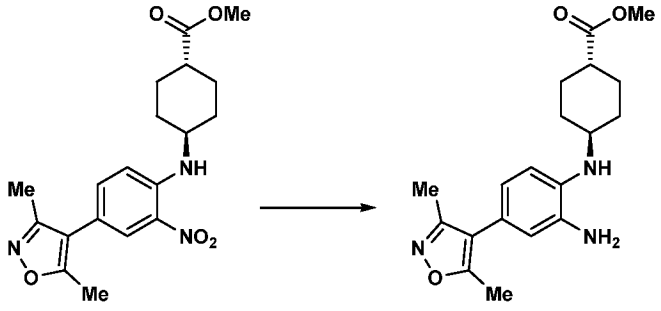
N-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (2.10 г, 6.50 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1,1, 200 мл). Добавляли дитионат натрия (11.31 г, 65.0 ммоль), а затем концентрированный аммиак (5.06 мл, 130 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (200 мл), а затем 1M NaOH (150 мл). Смесь интенсивно встряхивали и отбрасывали водную фазу. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), затем собирали и сушили ($MgSO_4$). Растворитель удаляли *под вакуумом*, в результате чего получали N^1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (1.12 г, 58%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.84 мин (способ 1); m/z 294 (M+H)+ (электрораспыление+).

Метил(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексан-1-карбоксилат (B22)



К суспензии (1*r*,4*r*)-метил 4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорида (3.4 г, 17.56 ммоль) и DIPEA (7.67 мл, 43.9 ммоль) в ацетонитриле (68.8 мл) добавляли 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (4.56 г, 19.31 ммоль). Гетерогенную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 39 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали смесь масла и оранжевого твердого вещества (11 г). Твердое вещество растирали дважды с Et_2O (50 мл), затем *изо*-гексанами (50 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали 7.5 г твердого вещества, которое сушили, загружали и очищали при помощи хроматографической колонки (120 г, ДХМ/MeOH: от100/0 до 95/5), в результате чего получали (1*r*,4*r*)-метил 4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексанкарбоксилат (4.29 г, 63%), который выделяли в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.49 мин (способ 1); m/z 374 (M+H)+ (электрораспыление+).

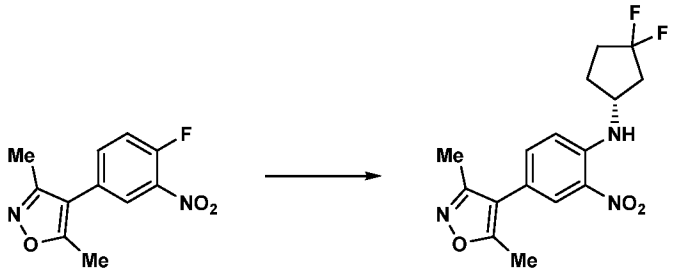
Метил(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклогексан -1-карбоксилат (C22)



Дитионит натрия (23.68 г, 115 ммоль) добавляли к смеси (1*r*,4*r*)-метил-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклогексанкарбоксилата (4.29 г, 11.49 ммоль), концентрированного аммиака (8.72 мл, 224 ммоль), воды (34.8 мл) и

ТГФ (43.3 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали (1*r*,4*r*)-метил-4-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино) циклогексанкарбоксилат (3.52 г, 87%) в виде неочищенного розово-красного вещества; вр. уд. 1.49 мин (способ 1); m/z 344 (M+H)+ (электрораспыление+).

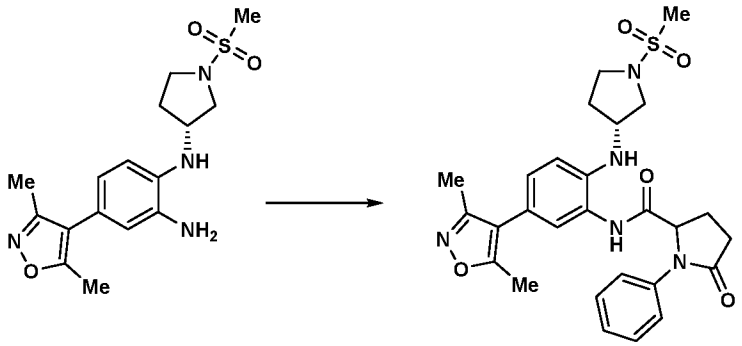
(*R*)-N^1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (B23)



ПРИМЕРЫ

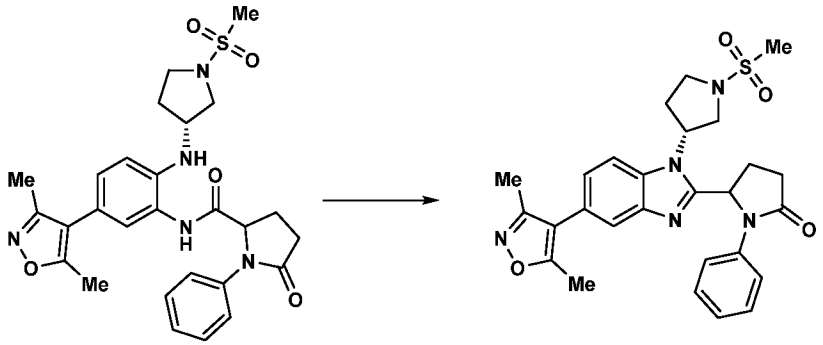
Пример 1: 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

***N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид**



HATU (110 мг, 0.289 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения C1 (100 мг, 0.254 ммоль), 5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (55 мг, 0.268 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламинк (55 мкл, 0.315 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20% солевым раствором (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 50-100% EtOAc/ДХМ), в результате чего получали N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (87 мг, 63%) в виде бесцветной пены; вр. уд. 1.78 мин (способ 1); m/z 538 (M+H)+ (электрораспыление+).

5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

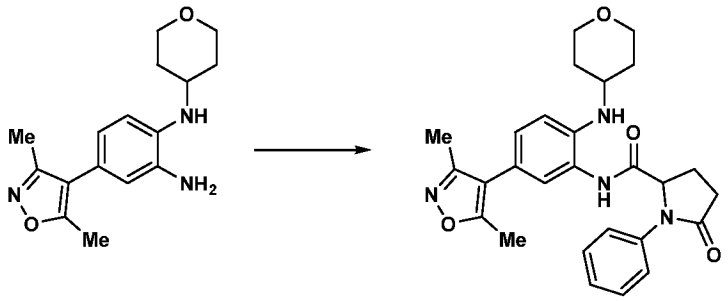


N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (135 мг, 0.251 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (3 мл) в течение 2,5 дней. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, затем очищали остаток препаративной ВЭЖХ (Gilson, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), кислотные условия, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 15-40% MeCN в воде), в результате чего получали 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-

фенилпирролидин-2-он (15 мг, 11%) в виде бесцветного стеклообразного веществ; вр. уд. 1.77 мин 2(способ 1); m/z 520 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР в ДМСО-d6 7.75 (dt, J = 8.4, 0.9 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 0.6 Гц, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.8 Гц, 2H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.8 Гц, 1H), 7.09 (tq, J = 7.6, 1.0 Гц, 1H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 5.59 - 5.46 (m, 1H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.82 - 2.47 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

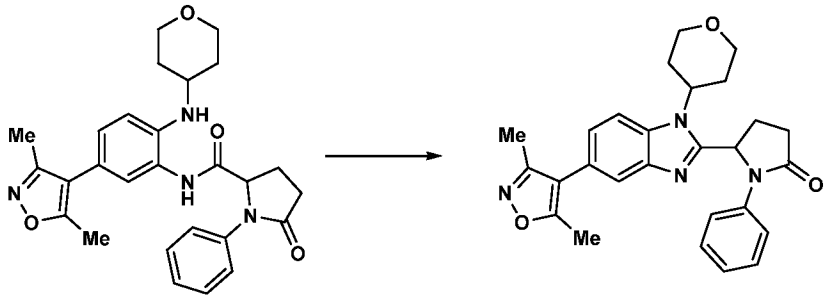
Пример 2: 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

***N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенил пирролидин-2-карбоксамид**



HATU (125 мг, 0.329 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения C2 (99 мг, 0.331 ммоль), 5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0.341 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (70 мкл, 0.401 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь добавляли по каплям в быстро перемешиваемую колбу воды (20 мл), затем осадок собирали фильтрацией, промывая водой (2 x 3 мл), в результате чего получали *N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (121 мг, 69%) в виде красно-оранжевой смолы; вр. уд. 1.17 мин 2 (способ 1); m/z 475 (M+H)+ (электрораспыление+);

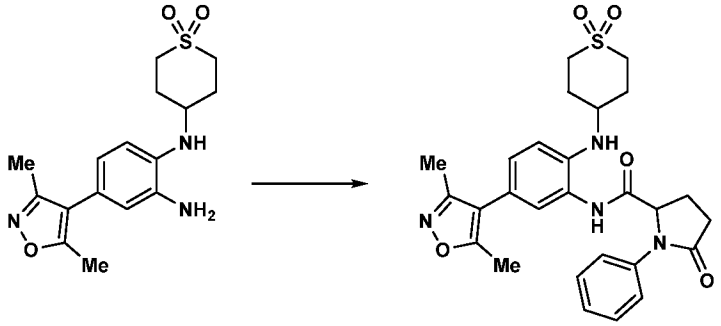
5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он



N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенил пирролидин-2-карбоксамид (121 мг, 0.227 ммоль) нагревали до 80°C в пивалевой кислоте (3 мл) в течение 2 ч. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) для улучшения растворимости, затем смесь нагревали при 80°C в течение ещё 3 ч. Температуру повышали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (RP Flash C18) (12г колонка, 15-75% MeCN/вода 0.1% муравьиной кислоты), в результате чего получали 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он (18 мг, 16%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.77 мин (способ 1); m/z 457 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.6, 7.4 Гц, 2H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.04 (td, J = 14.2, 12.9, 4.3 Гц, 2H), 3.57 (ddd, J = 12.3, 9.6, 3.3 Гц, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.65 (dq, J = 12.0, 8.8 Гц, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (td, J = 12.3, 4.6 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 1.58 (d, J = 12.5 Гц, 1H).

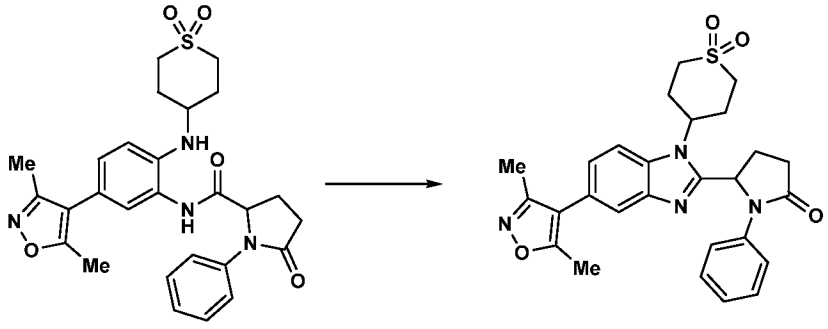
Пример 3: 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

***N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид**



HATU (125 мг, 0.329 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения C3 (99 мг, 0.269 ммоль), 5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0.341 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (70 мкл, 0.401 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь добавляли по каплям в колбу воды (20 мл) при быстром перемешивании, затем осадок собирали фильтрацией, промывая водой (2 x 3 мл), в результате чего получали *N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (135 мг, 92%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.07 мин (способ 1), m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+).

5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

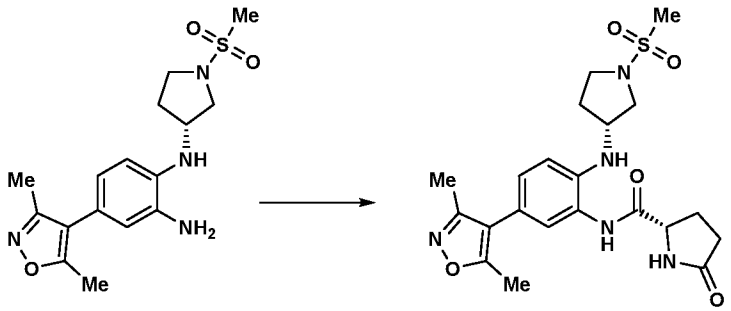


N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (135 мг, 0.248 ммоль) нагревали до 80°C в пивалевой кислоте (3 мл). в течение 2 ч. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) для улучшения растворимости, затем смесь нагревали при 80°C в течение ещё 3 ч. Температуру повышали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч, дополнительно нагревали в течение 3 ч при 160°C при помощи микроволнового нагрева, а затем в течение ещё 4 ч при 180°C при помощи микроволнового

нагрева. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (RP Flash C18) (12г колонка, 15-75% MeCN/вода 0.1% муравьиной кислоты), в результате чего получали 5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он (37 мг, 28%) в виде бледно-кремового твердого вещества; вр. уд. 1.69 мин (способ 1), m/z 505 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.10 (dt, 1H), 5.97 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.96 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (br d, J = 13.5 Гц, 1H).

Пример 4: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

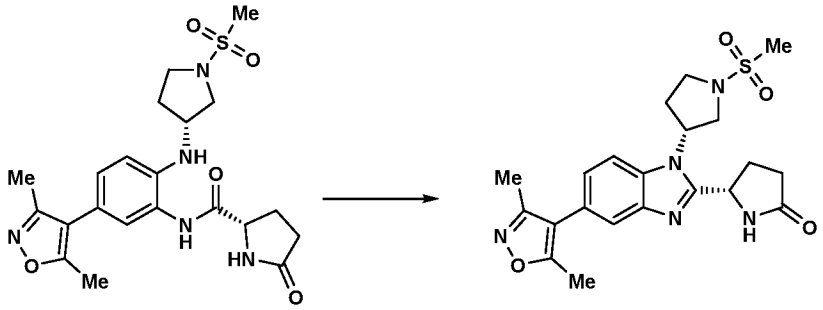
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D1)



HATU (350 мг, 0.920 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **C1** (300 мг, 0.822 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0.929 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (175 мкл, 1.002 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20% солевым раствором (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили

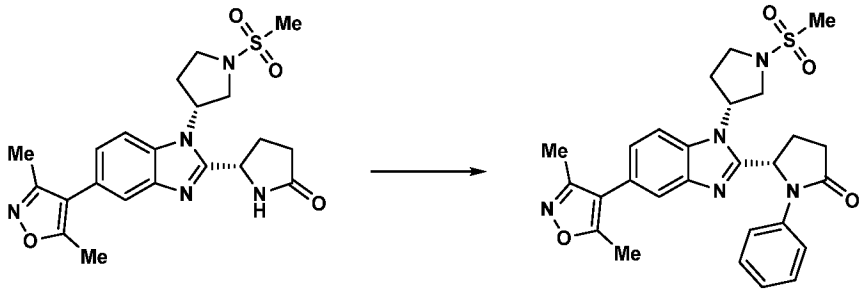
($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид (293 мг, 66%) в виде красно-коричневой смолы; вр. уд. 1.45 мин (способ 1), m/z 462 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E1)



Промежуточное соединение D1 (293 мг, 0.546 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (5 мл) в течение 6ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали20%-м солевым раствором (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 15-75% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (99 мг, 41%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 0.84 мин (способ 1), m/z 444 (M+H)+ (электрораспыление+).

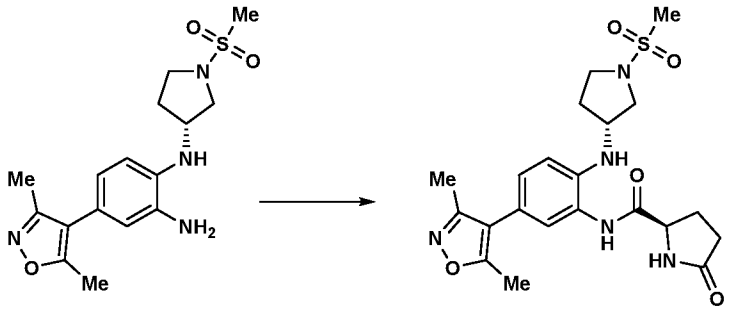
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он



ДБУ (11 мкл, 0.073 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E1** (30 мг, 0.068 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (5 мг, 10.77 мкмоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли фенилбороновую кислоту (10 мг, 0.082 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 15-75% ацетон/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он (12 мг, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества; вр. уд. 1.75 мин (способ 1), m/z 520 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 1.2 Гц, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 7.4 Гц, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 5.59 - 5.44 (m, 1H), 3.83 - 3.55 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.36 мин, 96%, 92% диастереомерный избыток при 254 нм.

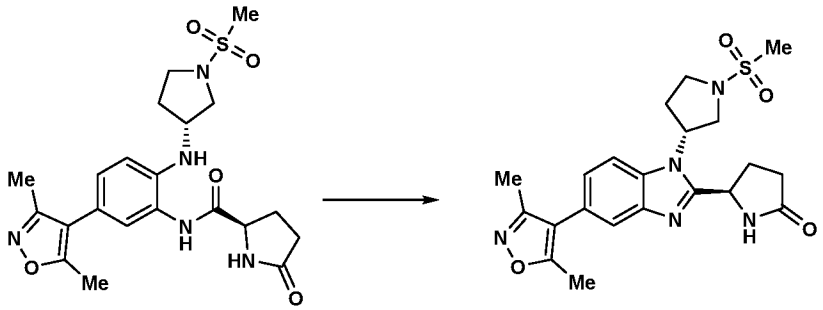
Пример 5: (R)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он

***(R)*-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид**



HATU (225 мг, 0.592 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **C1** (200 мг, 0.548 ммоль), (*R*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (75 мг, 0.581 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (110 мкл, 0.630 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические фазы промывали 20%-м солевым раствором (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (*R*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (253 мг, 0.548 ммоль, 100 % выход) в виде красно-коричневой смолы; вр. уд. 1.45 мин (способ 1), m/z 462 (M+H)+ (электрораспыление+).

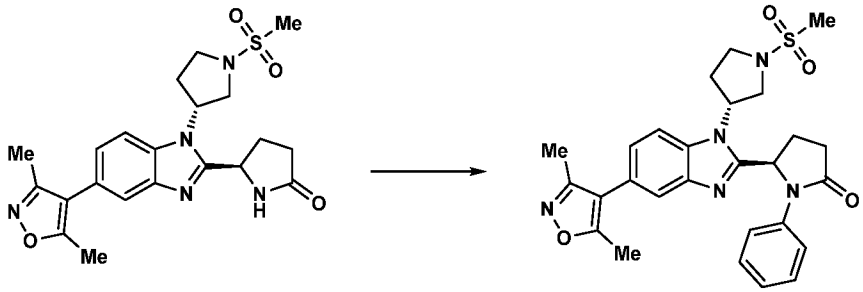
(*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E23)



(R)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (253 мг, 0.548 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (3 мл) в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 20%-м солевым раствором (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 15-75% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (R)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (71 мг, 0.158 ммоль, 28.9 % выход) в виде беловатого твердого вещества. вр. уд. 1.33 мин (способ 1), m/z 444 (M+H)+ (электрораспыление+).

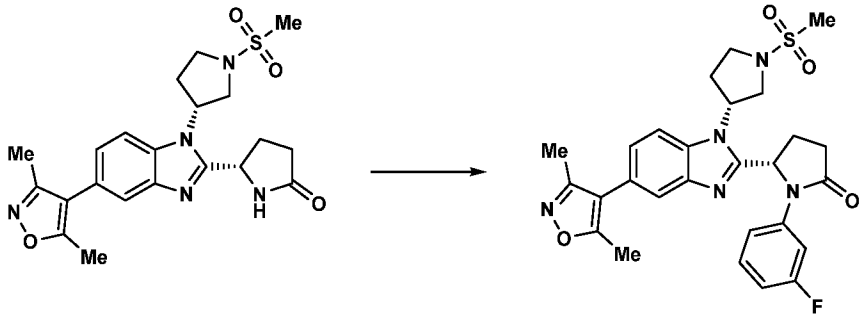
(*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он



ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли фенилбороновую кислоту (20 мг, 0.164 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он (18 мг, 22%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин (способ 1), m/z 520 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 7.3 Гц, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.60 -

5.44 (m, 1H), 3.72 (ddd, J = 11.1, 8.6, 2.9 Гц, 2H), 3.63 (dd, J = 10.5, 6.8 Гц, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.49 мин, 99.8%, 99.6% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 6: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он

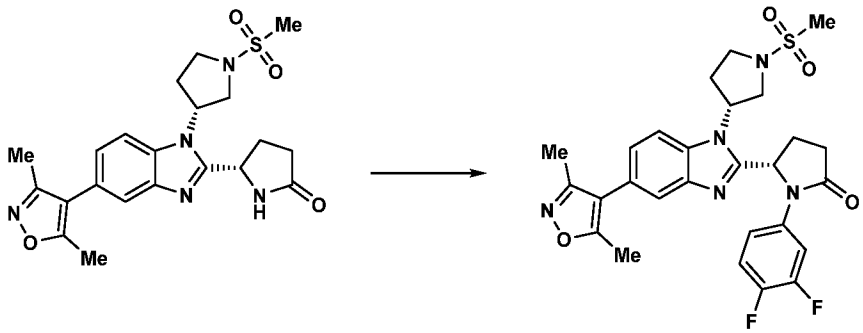


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и промежуточного соединения E1 (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.179 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил) пирролидин-2-он (30 мг, 34% выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.85 мин (способ 1), m/z 538 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (dt, J = 11.9, 2.3 Гц, 1H), 7.34 (td, J = 8.3, 6.9 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.4, 2.1, 0.9 Гц, 1H), 6.93 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 3.95 - 3.61 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод,

1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.38 мин, 93%, 86% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 7: *(S)*-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

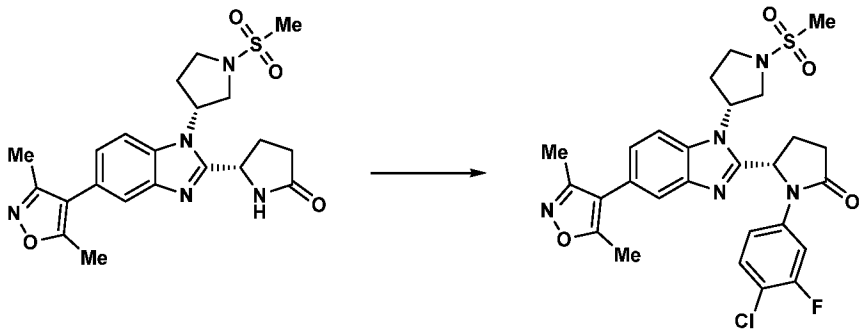


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и промежуточного соединения E1 (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.158 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (43 мг, 0.074 ммоль, 47.1 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.92 мин (способ 1), m/z 556 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.7 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 (dt, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.16 - 6.02 (m, 1H), 5.58 - 5.44 (m, 1H), 3.88 - 3.61 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин,

изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.78 мин, 93%, 86% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 8: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

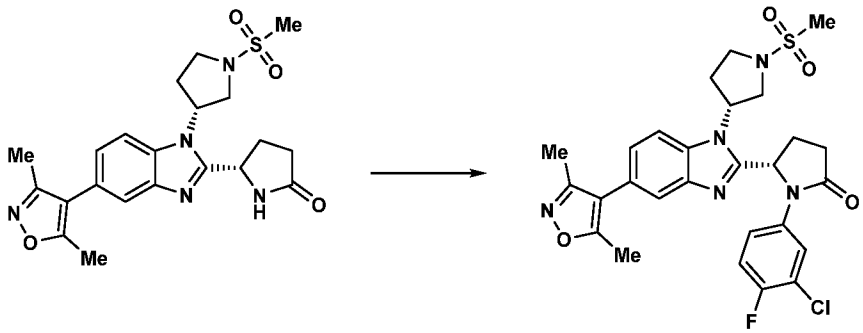


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.172 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (39 мг, 41%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.05 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Гц, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6, 0.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.77 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мм, 4.6x250 мм, 30-минутный

метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.75 мин, 86%, 73% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 9: (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

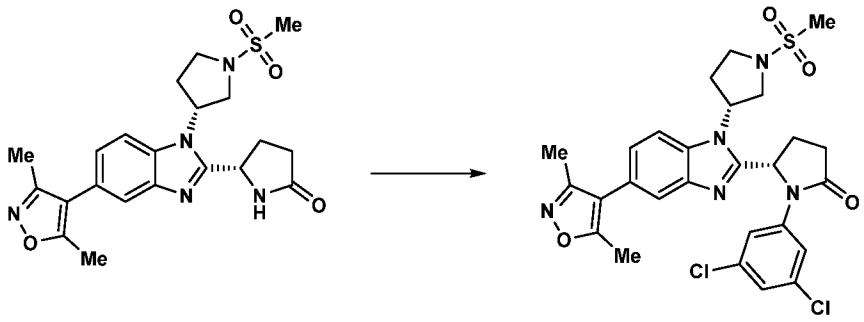


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения E1 (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.172 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (44 мг, 0.073 ммоль, 46.8 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.07 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.95 (dd, J = 6.9, 2.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в

изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.89 мин, 93%, 86% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 10: *(S)*-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

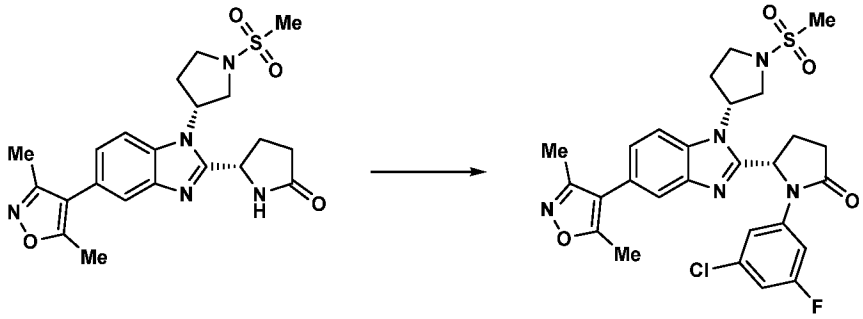


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения E1 (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту (35 мг, 0.183 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил) пирролидин-2-он (40 мг, 0.065 ммоль, 41.3 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.18 мин (способ 1), m/z 588 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6, 0.5 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 3H), 3.40 (q, J = 9.4, 9.0 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.82 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (d, J = 9.9 Гц, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Лаб. 1 Отд. 4, Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин,

изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.02 мин, 90%, 80% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 11: (S)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

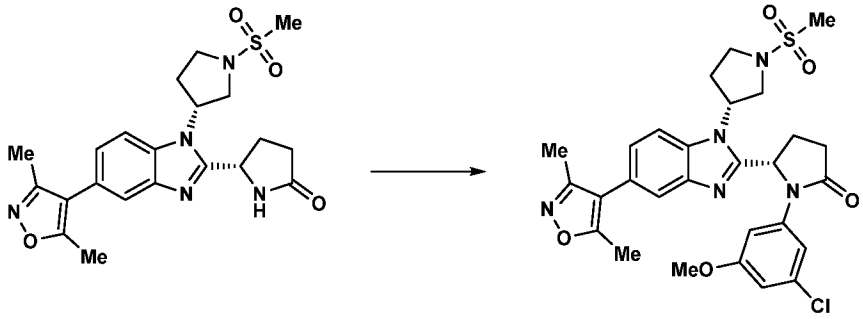


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и промежуточного соединения E1 (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-5-фторфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.172 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (40 мг, 42%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.08 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.57 (dt, J = 2.4, 1.2 Гц, 1H), 7.49 (dt, J = 11.4, 2.2 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.18 (dt, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 3H), 3.40 (q, J = 9.0 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин,

изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.10 мин, 89%, 78% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 12: (*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

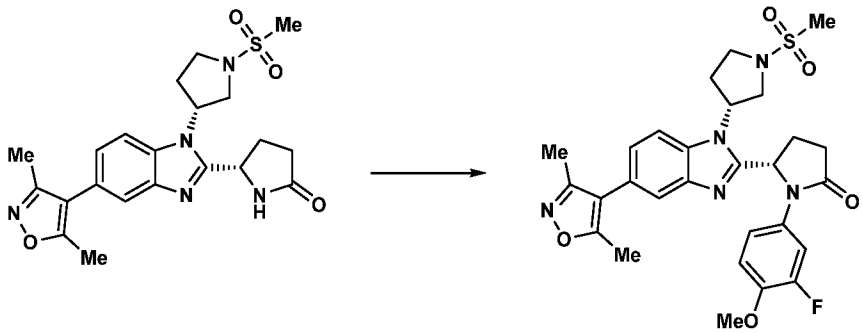


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (3-хлор-5-метоксифенил)бороновую кислоту (33 мг, 0.177 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (39 мг, 40%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.02 мин (способ 1), m/z 584 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (dd, J = 8.5, 0.6 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 6.78 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 6.19 - 6.08 (m, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 1H), 3.86 - 3.64 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (td, J = 9.6, 7.3 Гц, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин,

изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.44 мин, 94%, 88% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 13: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

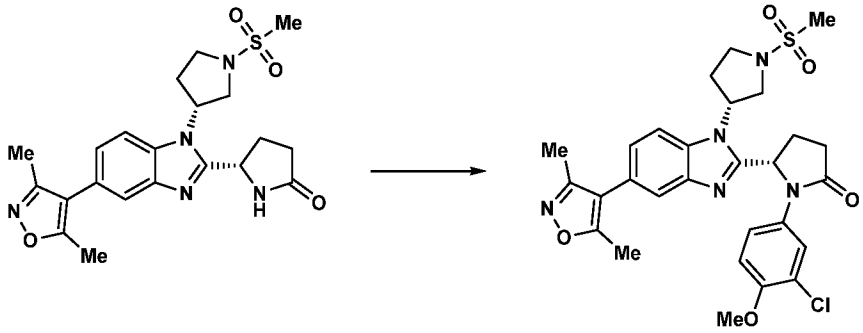


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.177 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метокси фенил)пирролидин-2-он (52 мг, 56%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.83 мин (способ 1), m/z 568 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (dd, J = 8.5, 0.7 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.02 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 5.56 - 5.46 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.79 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-

минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.72 мин, 94%, 88% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 14: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

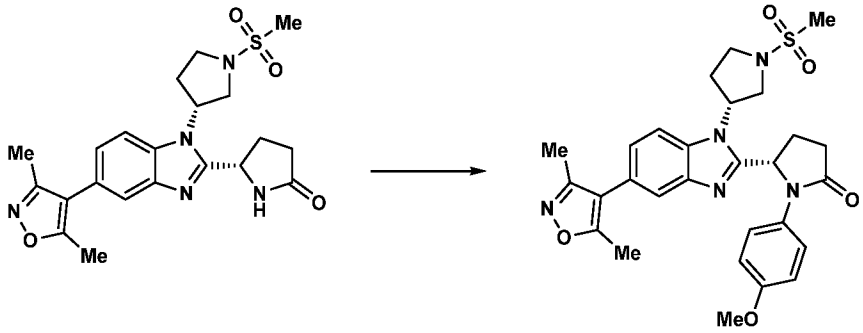


ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем перемешивали в течение 5 минут. Добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и перемешивали суспензию в течение ещё 2 минут, после чего добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (33 мг, 0.177 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол -2-ил)пирролидин-2-он (42 мг, 44%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1), m/z 584 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.05 (dd, J = 8.2, 2.4 Гц, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.78 (s 3H), 3.38 (td, J = 9.6, 7.2 Гц, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 1H) , 2.38 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.21

(s, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.55 мин, 94%, 88% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 15: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-он

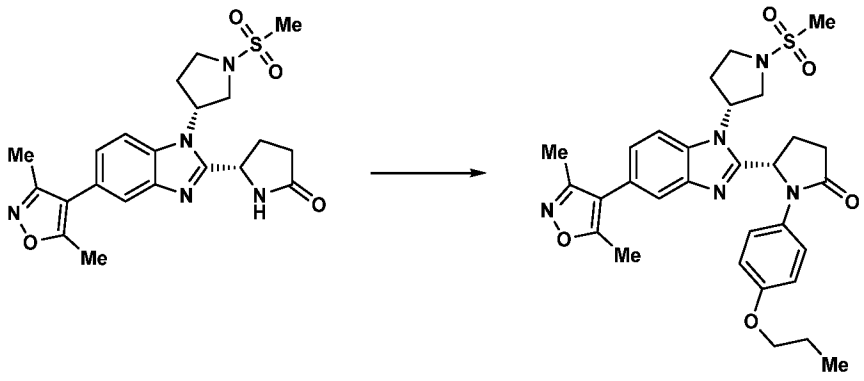


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-метоксифенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.184 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил) пирролидин-2-он (54 мг, 60%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.75 мин (способ 1), m/z 550 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 5.97 (dd, J = 8.2, 2.7 Гц, 1H), 5.52 -4.42 (m, 1H), 3.82 - 3.49 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 3H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в

изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.41 мин, 95.7%, 91.4% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 16 (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-пропоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-пропоксифенил)пирролидин-2-он

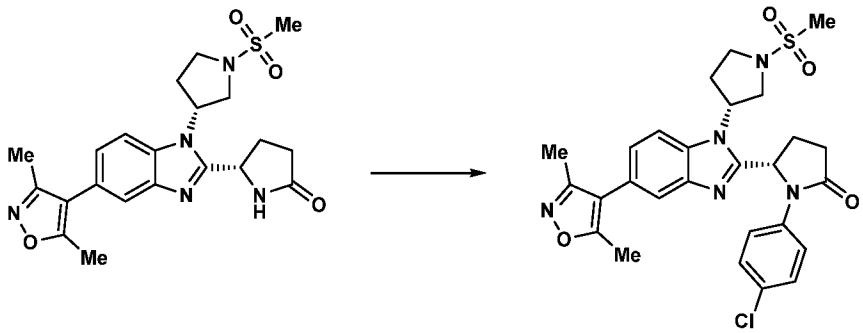


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-пропоксифенил)бороновую кислоту (32 мг, 0.178 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-пропоксифенил) пирролидин-2-он (56 мг, 59%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 578 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.96 (dd, J = 8.2, 2.7 Гц, 1H), 5.52 - 5.42 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.75 (dd, J = 10.6, 8.9 Гц, 1H), 3.68 (td, J = 9.5, 8.5, 2.5 Гц, 1H), 3.60 (dd, J = 10.6, 6.8 Гц, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Гц, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод,

1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.07 мин, 94.9%, 89.8% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 17: (*S*)-1-(4-хлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

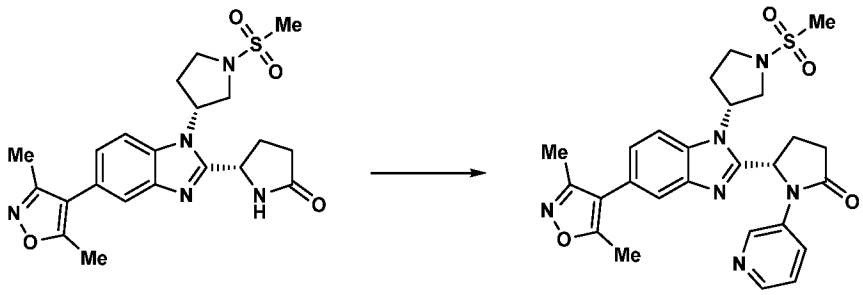


Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (70 мг, 0.156 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-хлорфенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.179 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали (S)-1-(4-хлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-2-он (43 мг, 47%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.96 мин (способ 1), m/z 554 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.08 (dd, J = 8.1, 2.3 Гц, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.79 (t, J = 9.8 Гц, 1H), 3.72 (td, J = 9.3, 8.1, 2.8 Гц, 1H), 3.66 (dd, J = 10.6, 6.7 Гц, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане

(0.2% ТФУК): 148476, вр. уд. = 9.53 мин, 94.8%, 89.6% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 18: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он

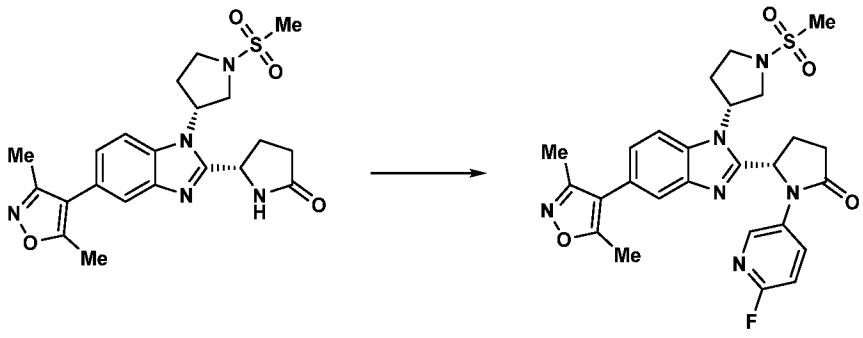


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (15.24 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-80% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он (23 мг, 39%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.40 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.69 (1H, d, J=2.6 Гц), 8.28 (1H, dd, J=4.7, 1.4 Гц), 7.98 (1H, ddd, J=8.4, 2.6, 1.4 Гц), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.64 (1H, d, J=1.8 Гц), 7.36 (1H, ddd, J=8.4, 4.7, 0.7 Гц), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 6.13 (1H, d, J=6.4 Гц), 5.58 - 5.41 (1H, m), 3.86 - 3.75 (1H, m), 3.75 - 3.59 (2H, m), 3.45 - 3.35 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.76 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.23 (1H, d, J=8.2 Гц), 2.20 (3H, s), 1.14 (1H, s). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30%

EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.85 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 19: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он

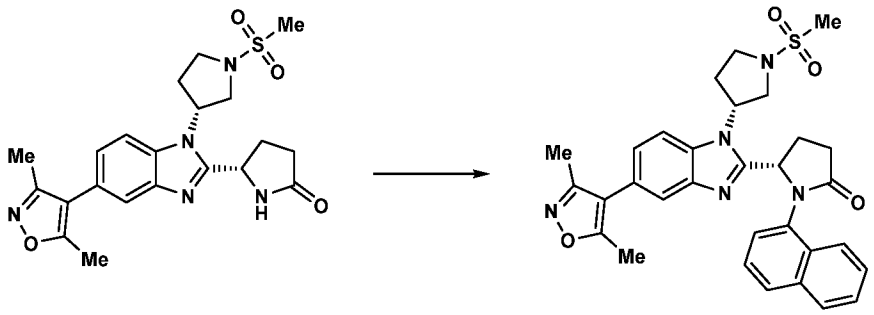


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (17.47 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он (18 мг, 0.033 ммоль, 29.3 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин (способ 1), m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.33 (1H, dd, J=3.0, 1.3 Гц), 8.18 (1H, ddd, J=8.9, 7.2, 2.8 Гц), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.64 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.25 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Гц), 7.18 (1H, dd, J=9.0, 3.3 Гц), 6.15 - 6.04 (1H, m), 5.51 - 5.39 (1H, m), 3.85 - 3.76 (1H, m), 3.76 - 3.61 (2H, m), 3.42 - 3.34 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.79 - 2.62 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.26 - 2.21 (1H, m), 2.20 (3H, s); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-

минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.00 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 20: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он

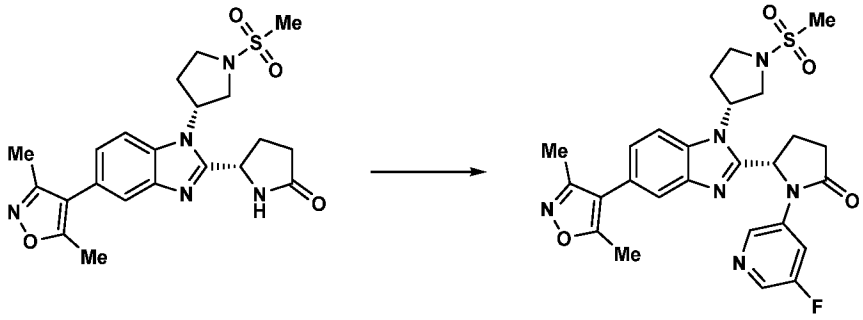
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и нафталин-1-илбороновую кислоту (21.33 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он (7 мг, 11%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.86 мин (способ 1), m/z 570 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.96 (2H, br. s), 7.90 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.74 (1H, s), 7.64 - 7.35 (5H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4 Гц), 5.99 - 5.82 (1H, m), 4.93 (1H, br. s), 3.68 - 3.56 (1H, m), 3.45 - 3.36 (2H, m), 3.05 - 2.81 (6H, m), 2.78 - 2.63 (2H, m), 2.56 - 2.51 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.23 (3H, s); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.23 мин, 97% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 22: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он

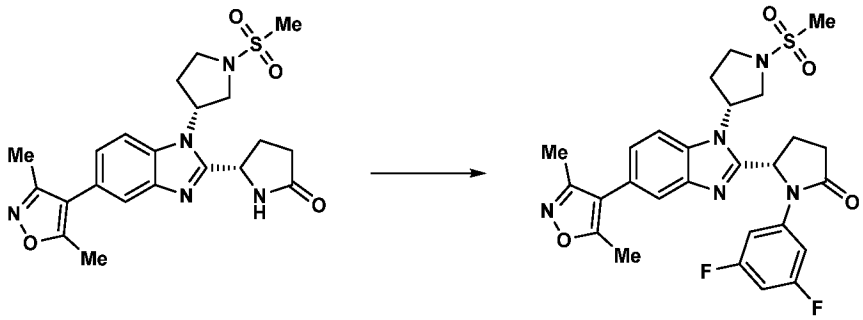
(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (5-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (17.47 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали твердое вещество. Это твердое вещество растворяли в EtOAc (~3 мл), а затем добавляли гексан (20 мл) . Полученный твердый осадок собирали фильтрацией, промывая гексаном (5 мл), и сушили под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-он (12 мг, 20%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.68 мин (способ 1), m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.51 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.6 Гц), 8.14 (1H, dt, J=11.4, 2.3 Гц), 7.78 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.64 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 6.24 - 6.17 (1H, m), 5.55 - 5.43 (1H, m), 3.88 - 3.78 (1H, m), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.39 (1H, q, J=8.7 Гц), 3.09 (3H, s), 2.76 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.26 - 2.20 (1H, m), 2.19 (3H, s). Хиральная ВЭЖХ (Лаб. 1, Отд. 4, Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.22 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 23 (*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

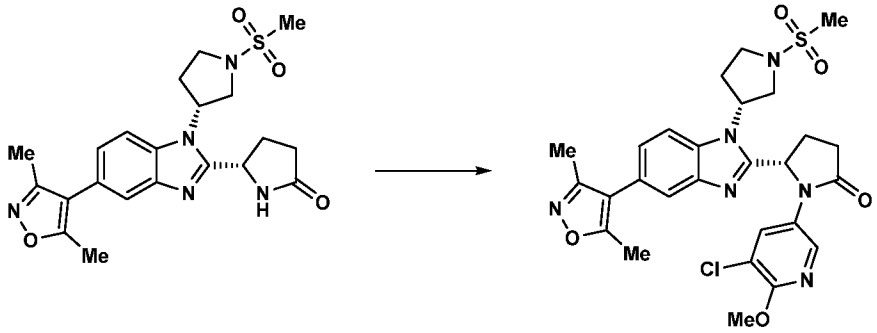


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (19.58 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали твердое вещество. Твердое вещество растворяли в EtOAc (~3 мл), а затем добавляли гексан (20 мл). Полученный твердый осадок собирали фильтрацией, промывая гексаном (5 мл), и сушили под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (18 мг, 28%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.92 мин (способ 1), m/z 556 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.60 - 5.45 (m, 1H), 3.83 (t, J = 9.8 Гц, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.40 (q, J = 9.0 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 10.1 Гц, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в

изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.83 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 24 (*S*)-1-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

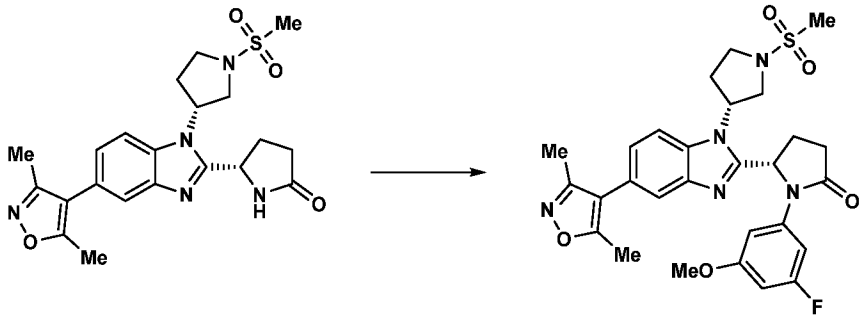


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (23.24 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали твердое вещество. Твердое вещество растворяли в EtOAc (~3 мл), а затем добавляли гексан (20 мл) . Полученный твердый осадок собирали фильтрацией, промывая гексаном (5 мл), и сушили под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-1-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (15 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1), m/z 585 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.31 (1H, d, J=2.4 Гц), 8.11 (1H, d, J=2.4 Гц), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.67 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.26 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Гц), 6.13 - 6.03 (1H, m), 5.53 - 5.39 (1H, m), 3.86

(3H, s), 3.85 - 3.78 (1H, m), 3.77 - 3.61 (2H, m), 3.44 - 3.36 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.78 - 2.61 (2H, m), 2.59 - 2.53 (1H, m), 2.48 - 2.42 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.27 - 2.23 (1H, m), 2.21 (3H, s); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.32 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 25 (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-он

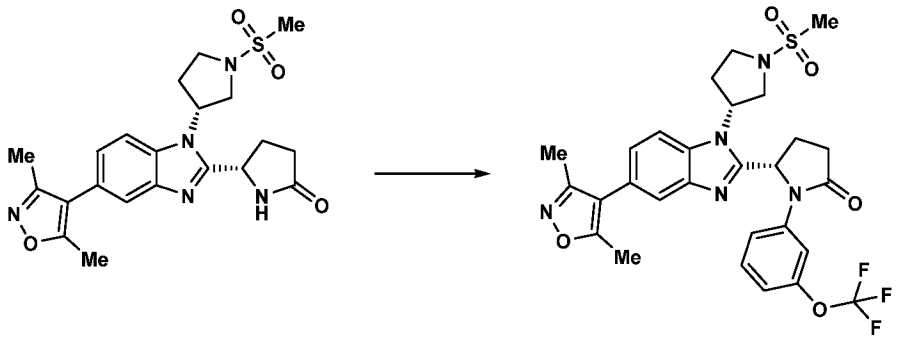


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-фтор-5-метоксифенил)бороновую кислоту (21.07 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-он (19 мг, 29%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1), m/z 568 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.12 (dt, J = 11.5, 2.1 Гц, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.60 (dt, J = 10.8, 2.3 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 5.63 - 5.49 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H),

2.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.9 Гц, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.56 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 26: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-он

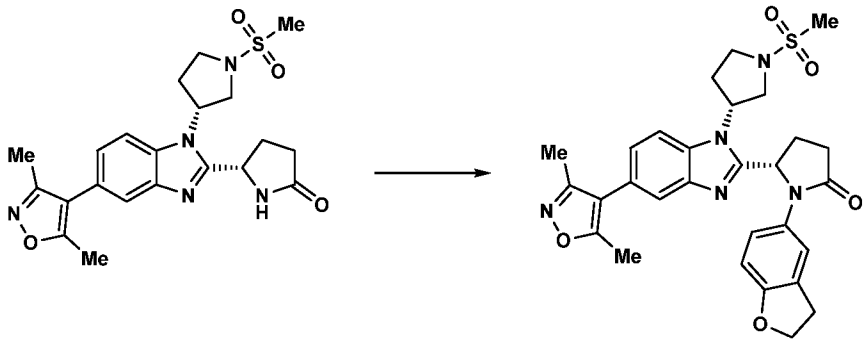


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и 3-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (25.5 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-(трифтор метокси)фенил)пирролидин-2-он (20 мг, 29%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.09 мин (способ 1), m/z 604 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel

Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.30 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 27: (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

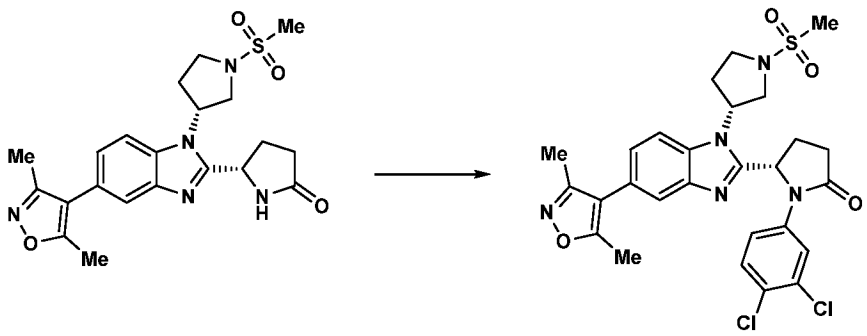


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (50 мг, 0.113 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновую кислоту (20.33 мг, 0.124 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (24 мг, 37%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.72 мин (способ 1), m/z 562 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.72 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 1.2 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.93 (dd, J = 8.3, 2.8 Гц, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H),

3.08 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.67 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 28: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

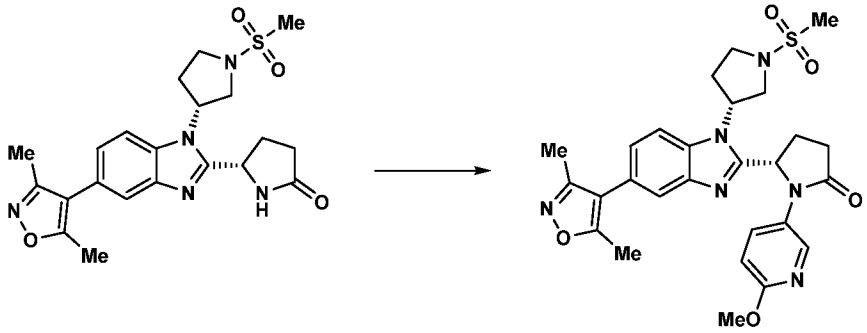


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.131 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метил сульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (48 мг, 62%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.13 мин (способ 1), m/z 588 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.03 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.6 Гц, 1H),

7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК), вр. уд. = 8.80 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 29: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он

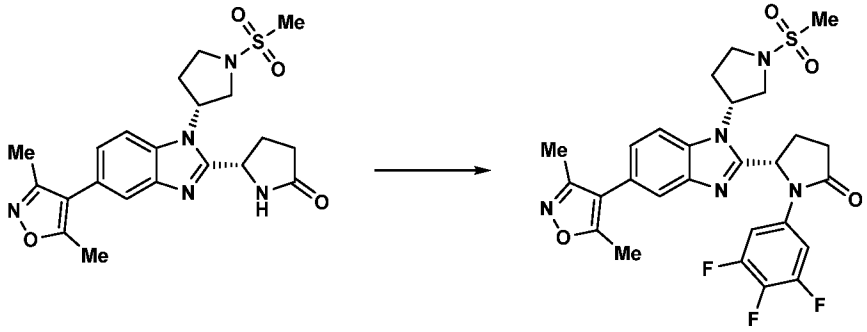


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (25 мг, 0.163 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он (38 мг, 52%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.69 мин (способ 1), m/z 551 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9,

2.8 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 0.6 Гц, 1H), 6.05 - 5.95 (m, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.55 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 30: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он

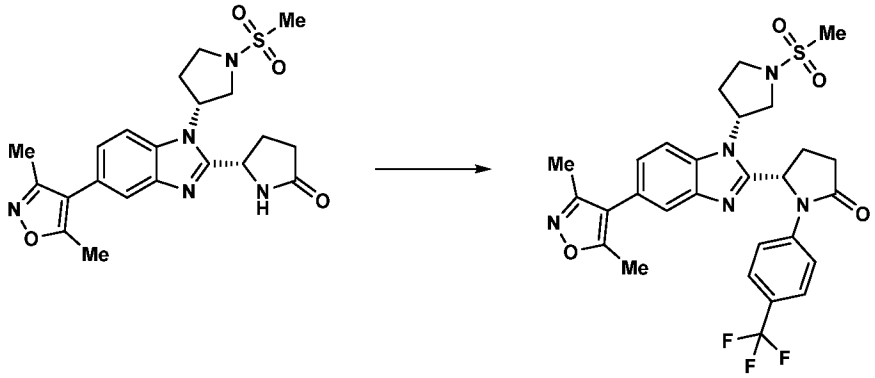


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.142 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он (47 мг, 61%) в виде бледно-желтого

стеклообразного веществ; вр. уд. 2.05 мин (способ 1), m/z 574 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 10.5, 6.4 Гц, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.13 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.77 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 148497, вр. уд. = 6.32 мин, 98.5%, 97% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 31: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он

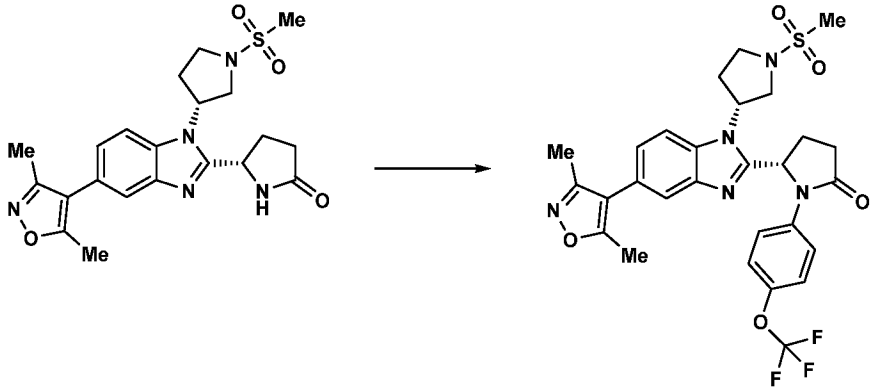


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.147 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-

(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он (42 мг, 54%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.09 мин (способ 1), m/z 588 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.20 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.19 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 32: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-он

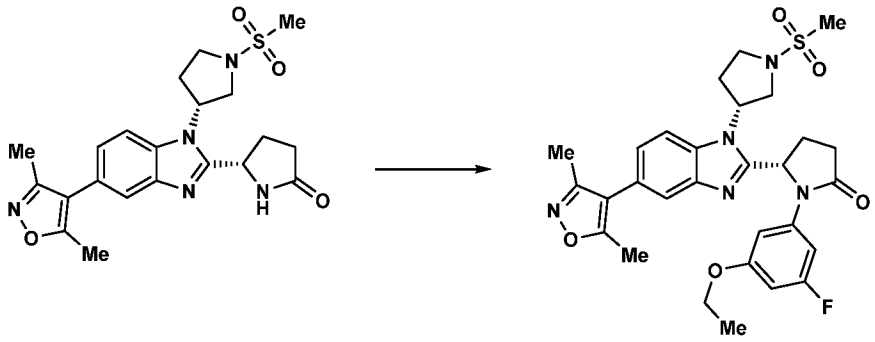


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-(трифторметокси)фенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.146 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-

диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-он (40 мг, 50%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.14 мин (способ 1), m/z 604 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.13 - 6.02 (m, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.80 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.26 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 33: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-этокси-5-фторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-этокси-5-фторфенил)пирролидин-2-он

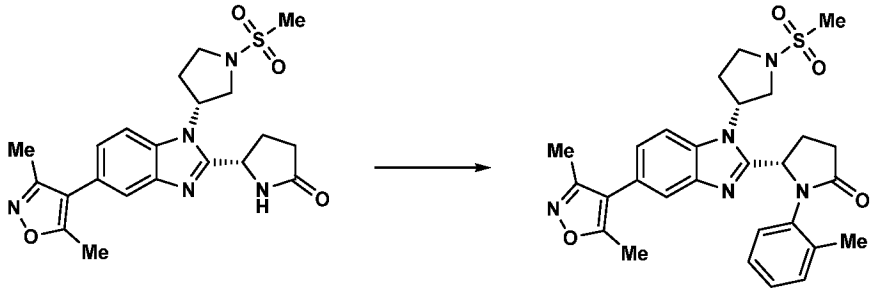


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-этокси-5-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.136 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5%

MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-этокси-5-фторфенил)пирролидин-2-он (39 мг, 51%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.02 мин (способ 1), m/z 582 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.08 (dt, J = 11.4, 2.1 Гц, 1H), 6.94 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 6.57 (dt, J = 10.9, 2.3 Гц, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 3.94 (dq, J = 6.9, 2.2 Гц, 2H), 3.80 (t, J = 9.8 Гц, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.6, 6.9 Гц, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.45 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Гц, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.70 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 34: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(*o*-толил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(*o*-толил)пирролидин-2-он

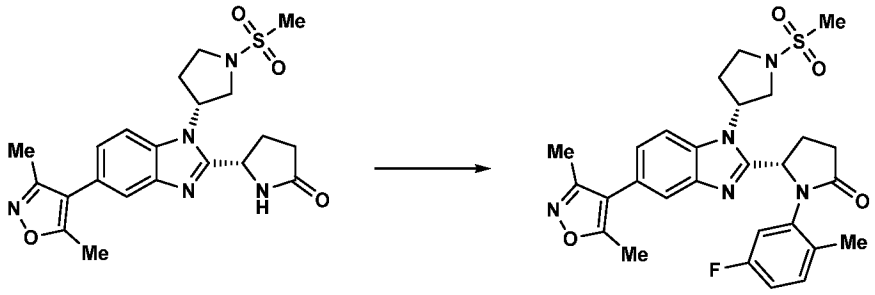


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и о-толилбороновую кислоту (20 мг, 0.147 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол -2-ил)-1-(*о*-толил)пирролидин-2-он (22 мг, 30%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.78 мин (способ 1), m/z 534 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 5H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.68 мин, >96.8%, >93.6% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 35: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)пирролидин-2-он

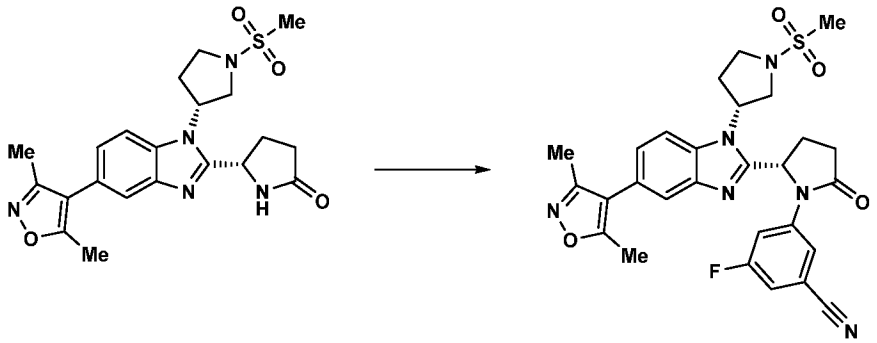


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (5-фтор-2-метилфенил)бороновую кислоту (22 мг, 0.143 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5%

MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)пирролидин-2-он (16 мг, 21%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.84 мин (способ 1), m/z 552 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.72 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (td, J = 8.5, 2.8 Гц, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.6, 8.8 Гц, 1H), 3.60 (td, J = 9.2, 2.6 Гц, 1H), 3.53 (dd, J = 10.6, 6.8 Гц, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.90 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Лаб. 1, Отд. 4, Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.53 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 36: 3-((*S*)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил

3-((*S*)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил

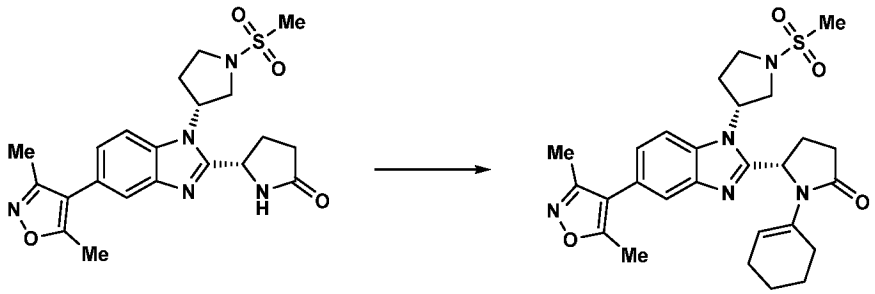


Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-циано-5-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.152 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь разбавляли водой,

затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали 3-((S)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил (35 мг, 47%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.92 мин (способ 1), m/z 563 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.22 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 10.6, 6.8 Гц, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.20 (s, 3H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.95 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 37: (*S*)-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

3-((*S*)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил

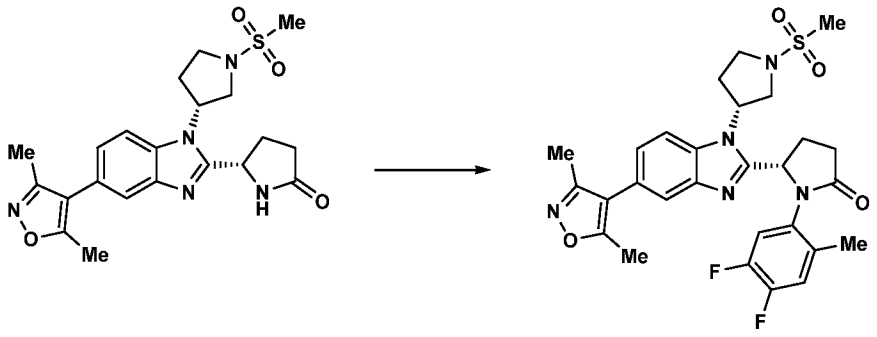


Раствор ДБУ (50 мкл, 0.332 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (150 мг, 0.321 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (50 мг, 0.397

ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (58 мг, 0.105 ммоль, 32.7 % выход) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.78 мин (способ 1), m/z 524 (M+H)+ (электрораспыление+);1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 5.58 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.03 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 4H). Содержит 1.9% масс./масс. изогексан; хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.95 мин, 97.5%, 95% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 38: (*S*)-1-(4,5-дифтор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

3-((*S*)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил



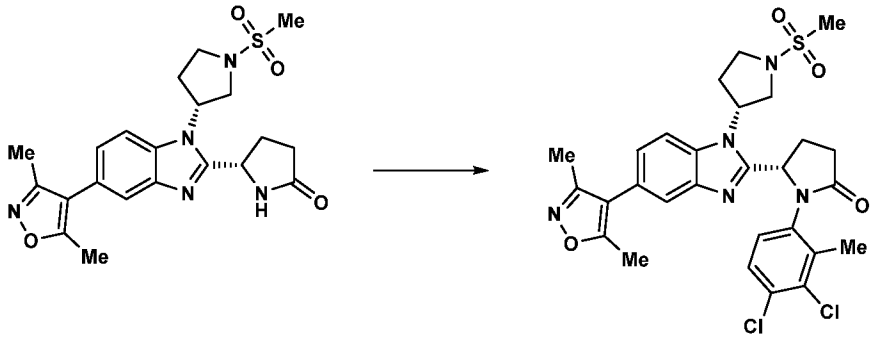
Раствор ДБУ (20 мкл, 0.133 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA

(10 мг, 0.022 ммоль) и (4,5-дифтор-2-метилфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.145 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали бледно-коричневую смолу. Эту смолу очищали хроматографией на устройстве Companion (RP Flash C18) (12г колонка, 15-75% MeCN/вода 0.1% муравьиной кислоты), в результате чего получали (*S*)-1-(4,5-дифтор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (22 мг, 28%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.99 мин (способ 1), m/z 570 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 11.5, 7.9 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 11.7, 8.9 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 5.77 (dd, J = 7.9, 3.5 Гц, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 10.6, 6.7 Гц, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Проводили анализ продукта хиральной ВЭЖХ (Лаб. 1, Зона 4, Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 1561183, вр. уд. = 6.17 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 39: (*S*)-1-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

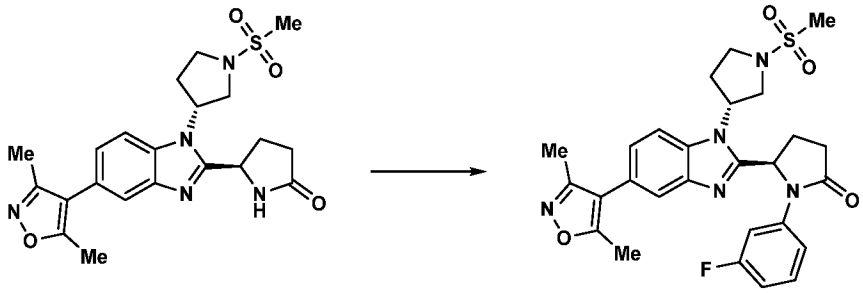
(*S*)-1-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (21 мкл, 0.139 ммоль) и **промежуточного соединения E1** (60 мг, 0.129 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дихлор-2-метилфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.146 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали бледно-коричневую смолу. Эту смолу очищали хроматографией на устройстве Companion (RP Flash C18) (12г колонка, 15-75% MeCN/вода 0.1% муравьиной кислоты), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (14 мг, 17%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.10 мин (способ 1), m/z 602 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.47 - 7.01 (m, 2H), 6.06 - 5.54 (m, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

Пример 40: (*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он

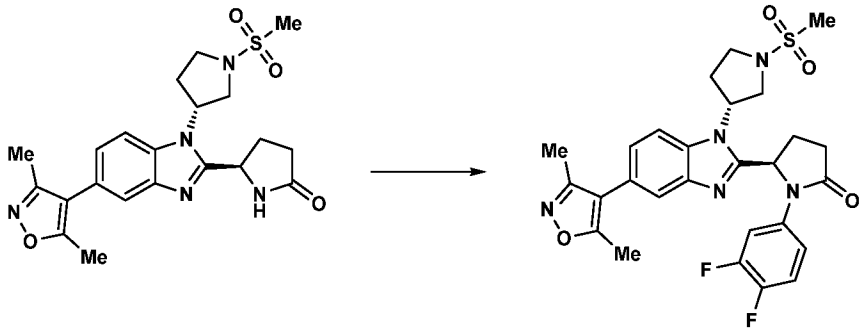
(*R*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.179 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (R)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил) пирролидин-2-он (41 мг, 48%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.85 мин (способ 1), m/z 538 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.69 - 7.57 (2H, m), 7.39 - 7.18 (3H, m), 6.92 (1H, tdd, J=8.4, 2.6, 0.9 Гц), 6.10 (1H, d, J=6.9 Гц), 5.59 - 5.42 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J=10.5, 8.9 Гц), 3.78 - 3.62 (2H, m), 3.49 - 3.37 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.79 - 2.60 (2H, m), 2.60 - 2.52 (2H, m), 2.49 - 2.43 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.17 - 2.08 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.83 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 41: (*R*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

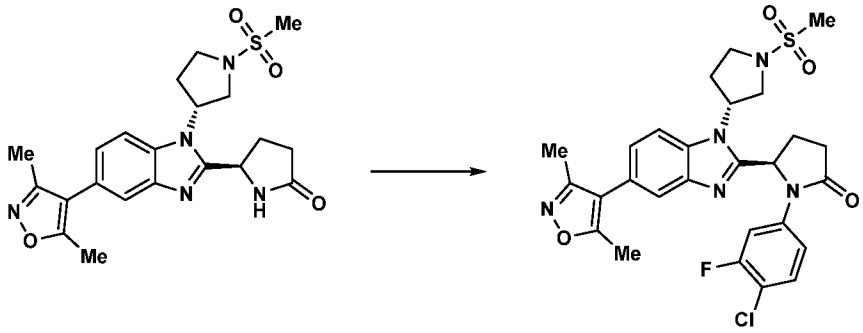
(*R*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и бороновую кислоту (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (27.4 мг, 0.174 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (31 мг, 35%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1), m/z 556 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.85 (1H, ddd, J=13.3, 7.4, 2.7 Гц), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.64 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.41 - 7.31 (1H, m), 7.28 - 7.19 (2H, m), 6.11 - 6.04 (1H, m), 5.54 - 5.40 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Гц), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.48 - 3.36 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.75 - 2.60 (2H, m), 2.60 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.09 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.57 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 42: (*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

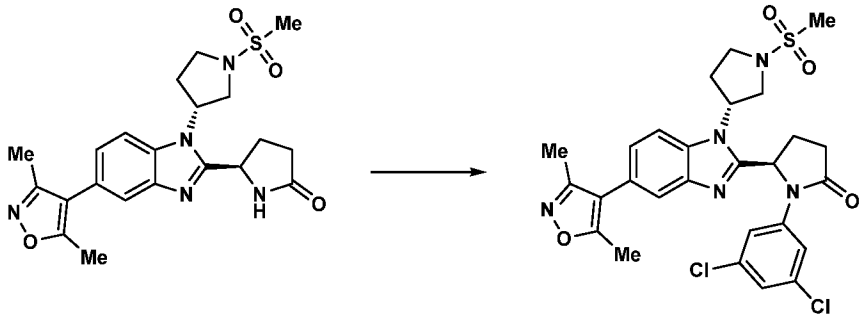
(*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (30.3 мг, 0.174 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (30 мг, 33%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.03 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.86 (1H, dd, J=12.2, 2.5 Гц), 7.77 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.63 (1H, d, J=1.5 Гц), 7.50 (1H, t, J=8.8 Гц), 7.30 (1H, ddd, J=9.0, 2.6, 1.0 Гц), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 6.11 (1H, d, J=6.7 Гц), 5.55 - 5.41 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Гц), 3.73 (2H, dd, J=10.4, 7.1 Гц), 3.49 - 3.35 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.76 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.08 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.66 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 43: (*R*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*R*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

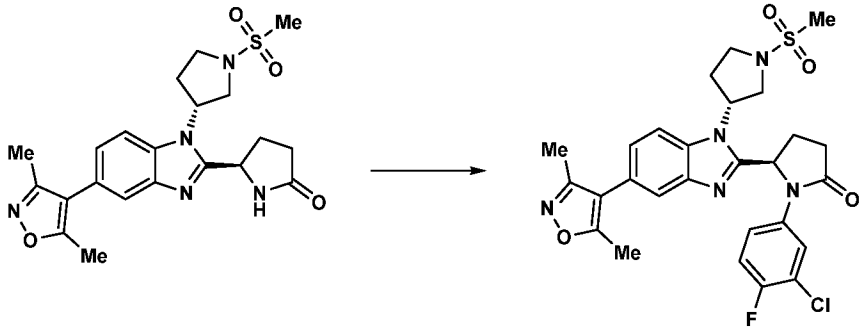


C:(3-хлор-5-фторфенил)бороновая кислота (30.3 мг, 0.174 ммоль)

Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту (33.1 мг, 0.174 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C.Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-40% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил) пирролидин-2-он (40 мг, 43%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.15 мин (способ 1), m/z 588 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7..77 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.70 (2H, d, J=1.8 Гц), 7.65 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.34 (1H, t, J=1.8 Гц), 7.26 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Гц), 6.21 (1H, d, J=7.0 Гц), 5.55 - 5.43 (1H, m), 3.92 - 3.84 (1H, m), 3.78 - 3.66 (2H, m), 3.49 - 3.39 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.75 - 2.62 (2H, m), 2.61 - 2.52 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.11 (1H, s); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.00 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 44: (*R*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

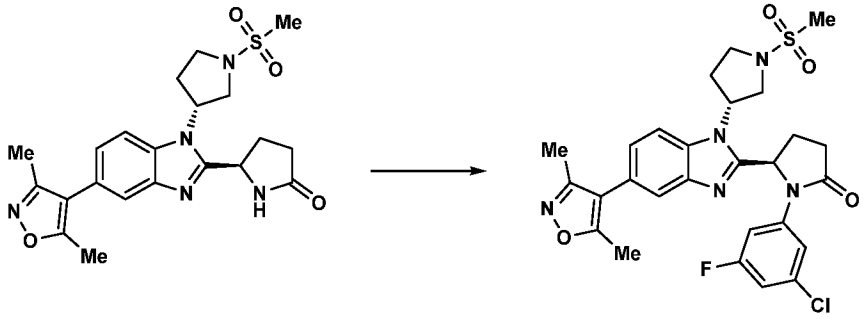
(*R*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (30.3 мг, 0.174 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-40% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[i]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (27 мг, 30%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.97 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.02 - 7.96 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.65 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.42 - 7.31 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 6.13 - 6.07 (1H, m), 5.53 - 5.42 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Гц), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.48 - 3.36 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.77 - 2.60 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.15 - 2.10 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.55 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 45: (*R*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

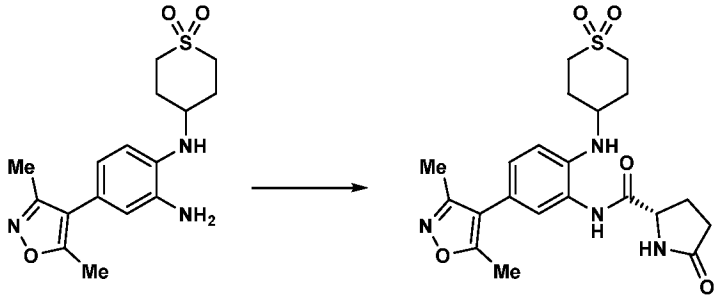
(*R*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (25 мкл, 0.166 ммоль) и **промежуточного соединения E23** (70 мг, 0.158 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту (33.1 мг, 0.174 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-40% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*R*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (31 мг, 34%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.05 мин (способ 1), m/z 572 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.68 - 7.59 (2H, m), 7.46 (1H, dt, J=11.4, 2.1 Гц), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.16 (1H, dt, J=8.5, 2.1 Гц), 6.16 (1H, d, J=6.9 Гц), 5.54 - 5.41 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=10.4, 8.8 Гц), 3.78 - 3.67 (2H, m), 3.50 - 3.38 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.78 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.15 - 2.09 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.76 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

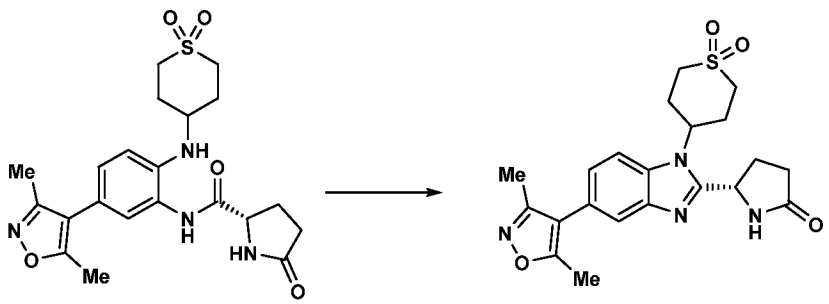
Пример 46: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D3)



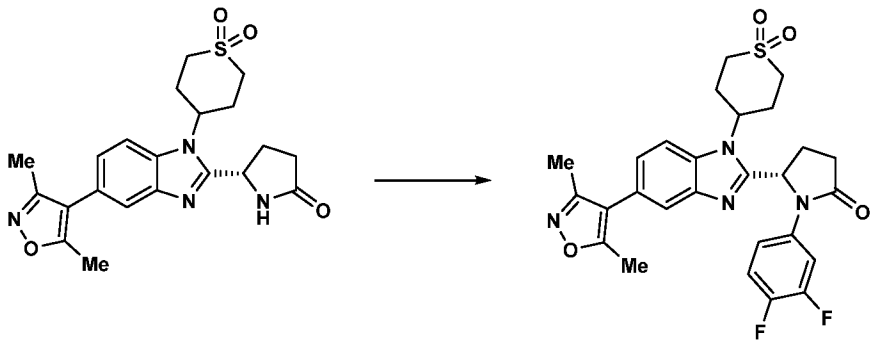
HATU (550 мг, 1.446 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **C3** (194 мг, 0.526 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 1.549 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0.27 мл, 1.546 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли 30% солевым раствором (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали красно-коричневое масло. Это масло растворяли в ацетон (25 мл), затем разбавляли диэтиловым эфиром (75 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, в результате чего получали (*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид – **промежуточное соединение D3** (438 мг, 68%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.36 мин (способ 1), m/z 447 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-он (промежуточное соединение E3)



Промежуточное соединение D3 (438 мг, 0.961 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (10 мл) в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, затем остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na2SO4), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (24г колонка, 50-100% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он – **промежуточное соединение E3** (139 мг, 33%) в виде бесцветного стеклообразного веществ; вр. уд. 1.32 мин (способ 1), m/z 429 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

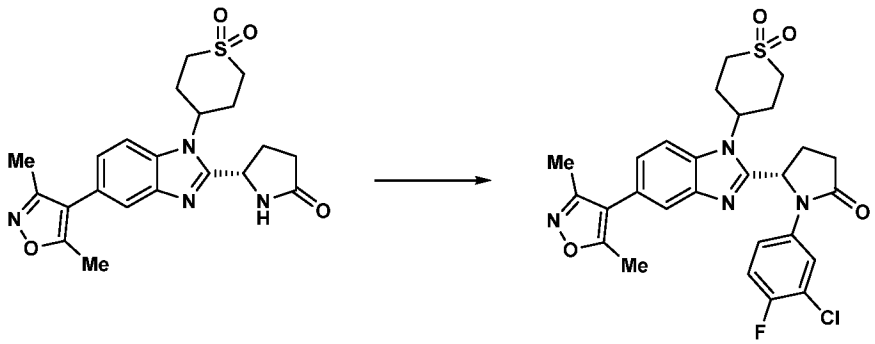


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.158 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (31 мг, 39%) в виде

беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.88 мин (способ 1), m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.85 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.7 Гц, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.37 (dt, J = 10.7, 9.2 Гц, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 5.99 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.02 (t, J = 12.3 Гц, 1H), 3.58 (q, J = 12.7 Гц, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.90 (q, J = 13.1 Гц, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 148480, вр. уд. = 8.82 мин, 96.9%, 93.8% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 47: (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

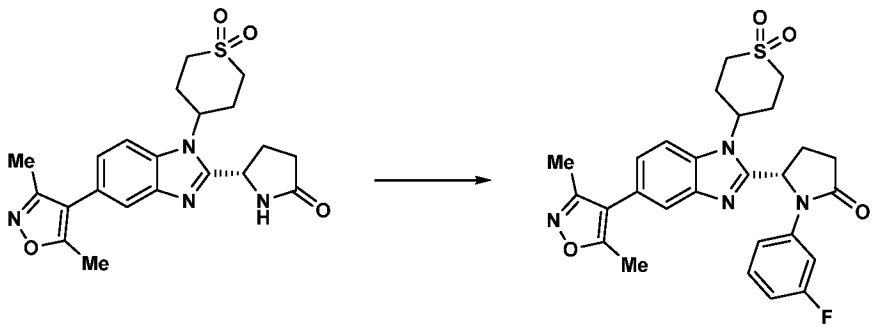


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.143 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (34 мг, 42%) в

виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.94 мин (способ 1), m/z 557 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.98 (dt, J = 6.9, 1.4 Гц, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.90 (q, J = 13.0 Гц, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.21 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.90 мин, 96.1%, 92.2% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 48: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он

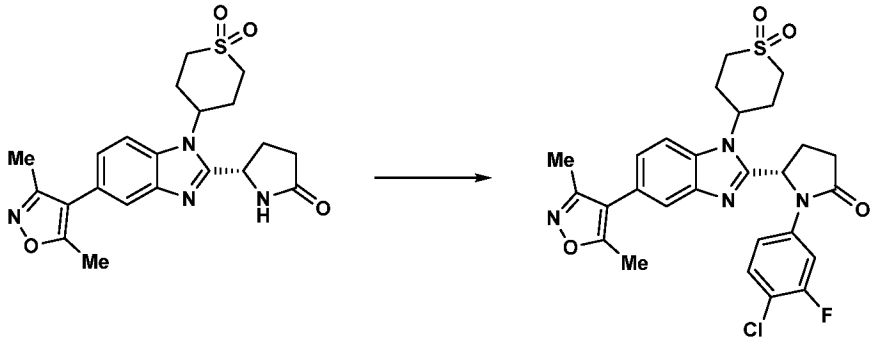


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-фторфенил)бороновую кислоту (20 мг, 0.143 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали бесцветную смолу. Эту смолу растворяли в метилэтилкетоне (0.5 мл), затем разбавляли диэтиловым эфиром (2 мл). Надосадочную жидкость удаляли, затем твердые вещества сушили в течение ночи в эксикаторе при 50°C, в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-он (23 мг, 30%) в виде белого твердого вещества; вр. уд. 1.80 мин (способ 1), m/z 523 (M+H)+

(электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 3.58 (t, J = 13.6 Гц, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.91 (q, J = 12.9 Гц, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 2.21 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 148483, вр. уд. = 11.76 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 49: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

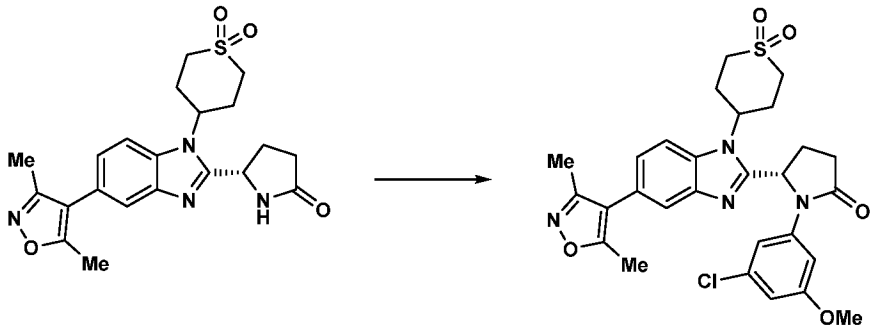


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.143 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C.Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/CH2Cl2), в результате чего получали смолу. Эту смолу растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (41 мг, 50%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 557 (M+H)+

(электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.87 (dd, J = 12.1, 2.5 Гц, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.9, 2.6, 1.0 Гц, 1H), 6.03 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 16.1, 7.0 Гц, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.92 (q, J = 12.9 Гц, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.81 мин, 98.3%, 96.6% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 50: (*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

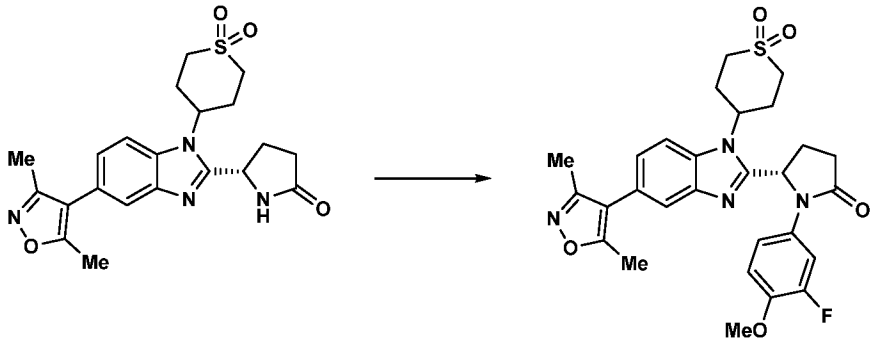


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-5-метоксифенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.150 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали бесцветную смолу. Эту смолу растворяли в метилэтилкетоне (0.5 мл), затем разбавляли диэтиловым эфиром. Надосадочную жидкость удаляли, затем твердые вещества сушили в течение ночи в эксикаторе при 50°C, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-

диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (47 мг, 57%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.94 мин (способ 1), m/z 569 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 6.79 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 2H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H; хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 148485, вр. уд. = 10.72 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 51: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

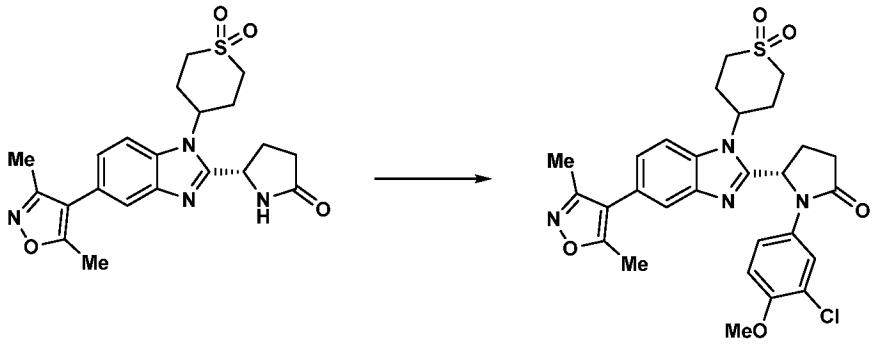


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.147 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали смолу. Эту смолу растворяли в метилэтилкетоне (0.5 мл), затем разбавляли диэтиловым эфиром (2 мл). Надосадочную жидкость удаляли, затем твердые вещества сушили

в течение ночи в эксикаторе при 50°C, получая (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (28 мг, 35%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.76 мин (способ 1), m/z 553 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 5.93 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.88 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 2.81 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 6H), 2.21 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 148486, вр. уд. = 12.91 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 52: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

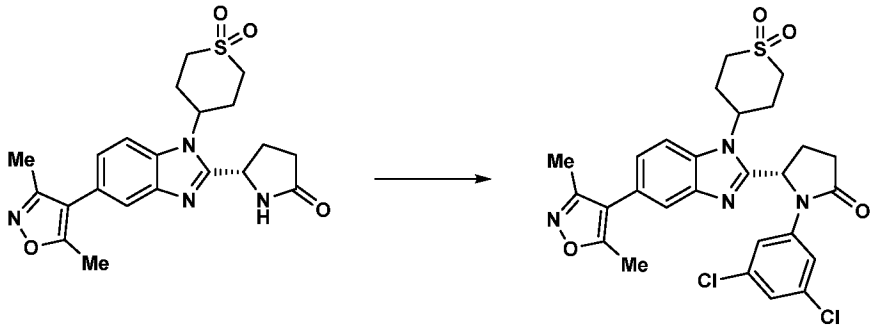


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.150 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали смолу.

Эту смолу растворяли в метилэтилкетоне (0.5 мл), затем разбавляли диэтиловым эфиром (3 мл). Надосадочную жидкость удаляли, а твердое вещество сушили при 50°C в эксикаторе в течение ночи, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (39 мг, 48%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.83 мин (способ 1), m/z 569 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.80 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.27 (td, J = 8.7, 2.1 Гц, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.95 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 12.12 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 53: (*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

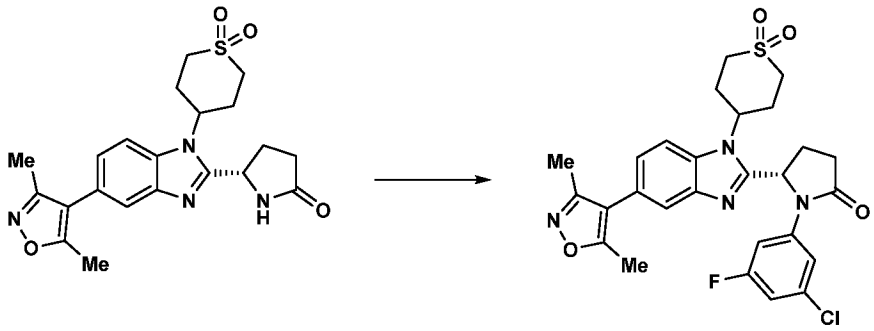


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.147 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при

пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (49 мг, 60%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.12 мин (способ 1), m/z 573 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.70 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.02 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 54: (*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

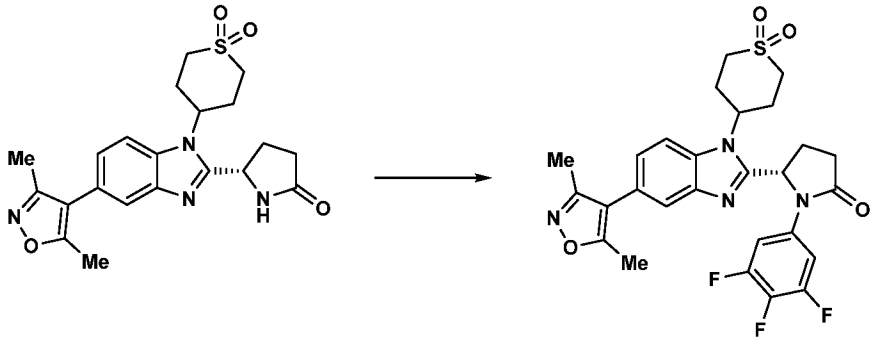


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3-хлор-5-фторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.143 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве

Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали смолу, которую растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидо тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (28 мг, 34%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.02 мин (способ 1), m/z 557 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 11.4, 2.1 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.17 (dt, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 6.09 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.12 - 4.96 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.55 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 55: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он

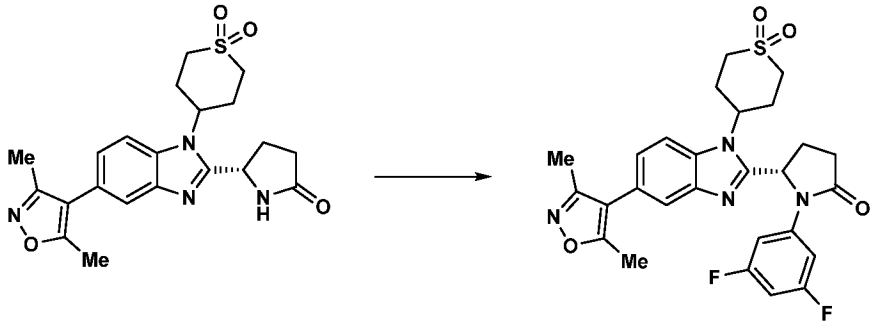


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.142 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве

Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он (49 мг, 61%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 559 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.69 - 7.52 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 6.03 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 3.64 (td, J = 13.6, 3.5 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 13.7, 3.5 Гц, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.92 (q, J = 13.1 Гц, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 9.04 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 56: (*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

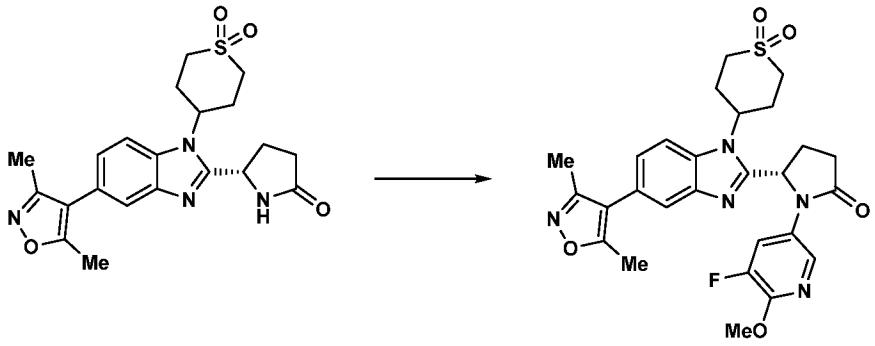


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (23 мг, 0.146 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,5-

дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (36 мг, 43%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.92 мин (способ 1), m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.6 Гц, 1H), 6.98 (tt, J = 9.2, 2.3 Гц, 1H), 6.05 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.02 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (q, J = 7.9, 7.3 Гц, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.07 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 57: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он

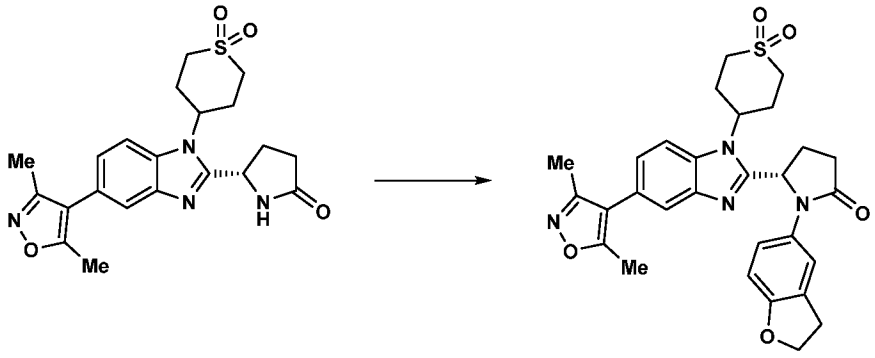


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (25 мг, 0.146 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% MeAc/ДХМ), затем растирали в

диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-он (20 мг, 26%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин (способ 1), m/z 554 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.13 (dd, J = 12.2, 2.3 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.04 - 4.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 12.97 мин, >99%, >98% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 58: (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

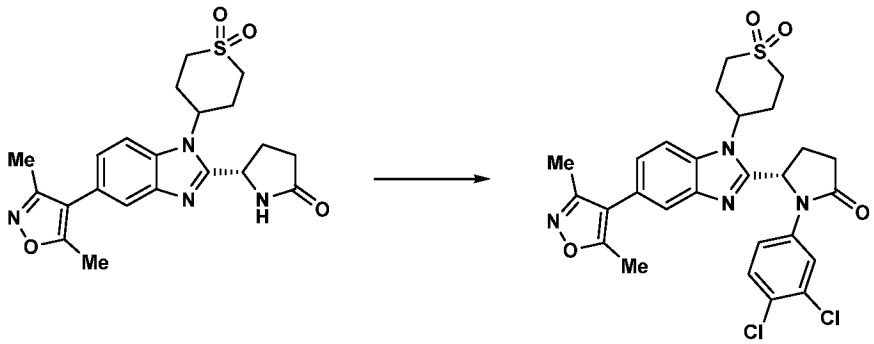


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновую кислоту (25 мг, 0.152 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы

объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (35 мг, 44%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.68 мин (способ 1), m/z 547 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.68 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.10 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 16.8 мин, 97.4%, 94.8% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 59: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

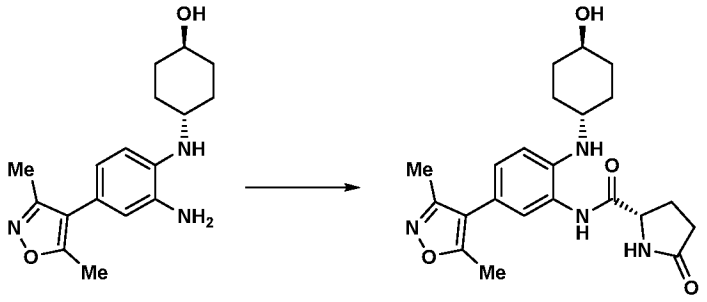


Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E3** (60 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA

(10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (28 мг, 0.147 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой, затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (41 мг, 49%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.08 мин (способ 1), m/z 573 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.07 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 10.91 мин, 83.6%, 67.2% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 61: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

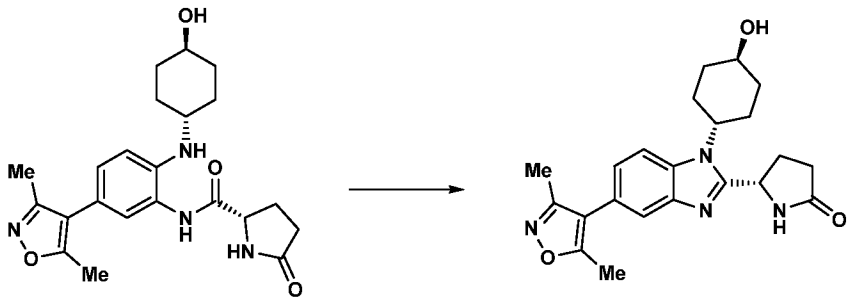
(S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D4)



HATU (1.5 г, 3.94 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ТЭА (0.6 мл, 4.30 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.5 г, 3.87 ммоль) и

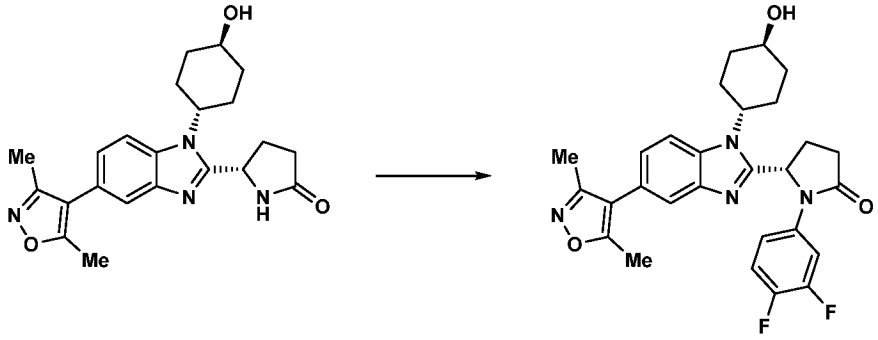
(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклогексанола (1.15 г, 3.78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении (выпаривая вместе с ксиленами), затем адсорбировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (80г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид – **промежуточное соединение D4** (1.5 г, 89%) в виде бледно-розового твердого вещества; вр. уд. 1.31 мин (способ 1), m/z 413 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E4)



Промежуточное соединение D4 (500 мг, 1.115 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (10 мл) в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем снова растворяли в метаноле (20 мл). Добавляли твердый карбонат калия (2г) и перемешивали смесь в течение 1 ч, а затем концентрировали на рассыпном силикагеле. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 5-15% MeOH/ДХМ), в результате чего получали бесцветную смолу. Эту смолу перемешивали в течение ночи в диэтиловом эфире (25 мл), затем собирали фильтрацией, в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение **E4)** (232 мг, 52%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.13 мин (способ 1), m/z 395 (M+H)+ (электрораспыление+).

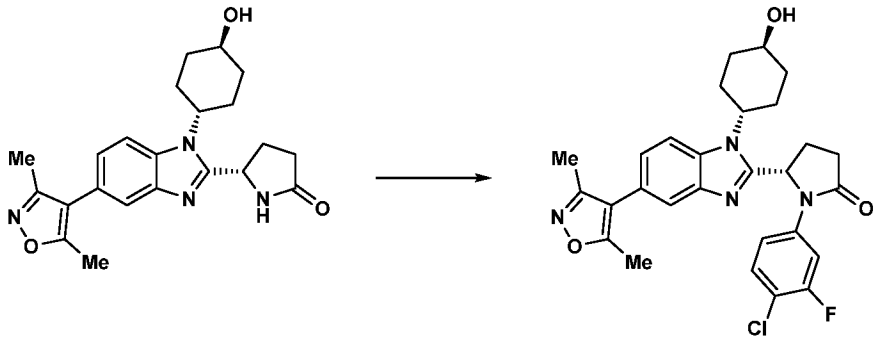
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор ДБУ (22 мкл, 0.146 ммоль) и **промежуточного соединения E4** (55 мг, 0.137 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли в сосуд, содержащий CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (25 мг, 0.158 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Смесь разбавляли водой (8 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 8 мл). Органические фазы объединяли, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 2-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали бледно-коричневую смолу. Эту смолу очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (40 мг, 56%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин; m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.39 (m, 2H).

Пример 62: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

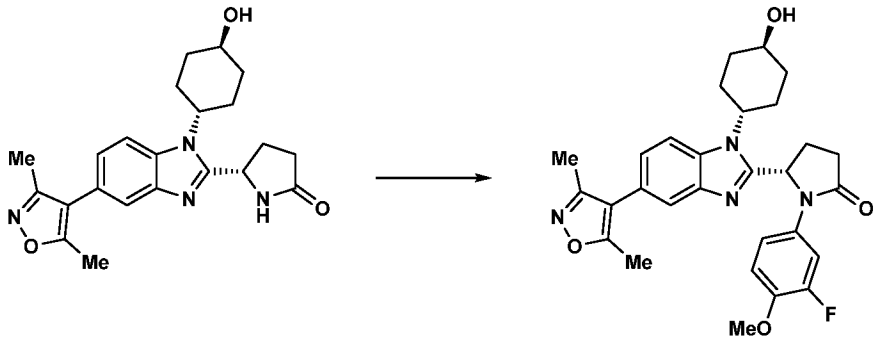
(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** (50 мг, 0.127 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (24.31 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (15 мг, 22%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.56 мин; m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.9, 2.6, 1.0 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.80 - 2.53 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 2H).

Пример 63: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

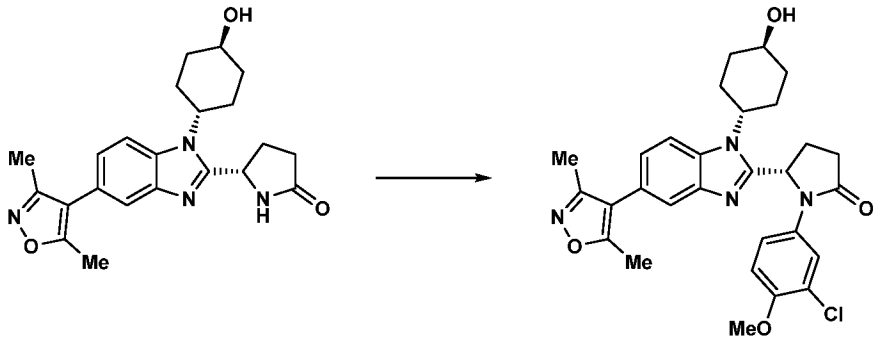
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** (50 мг, 0.127 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (23.70 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (9 мг, 13%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.69 мин; m/z 519 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.81 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.59 (td, J = 7.2, 6.5, 1.9 Гц, 2H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.04 (dd, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 4.75 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.39 (m, 3H).

Пример 64: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

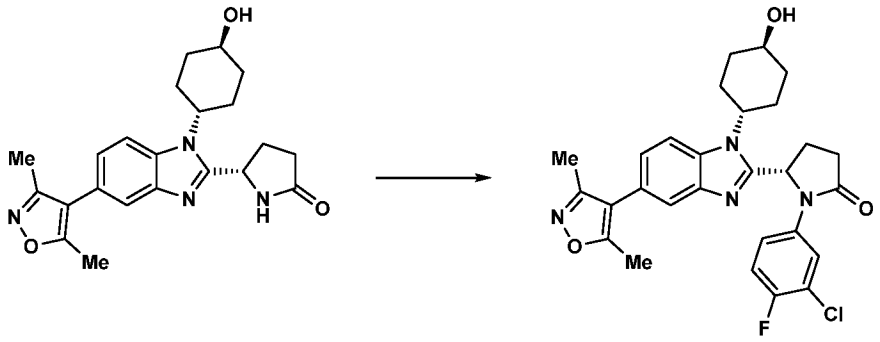
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (26.0 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (15 мг, 22%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.76 мин; m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.80 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 6.11 – 6.03 (m, 1H), 4.74 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (t, J = 13.6 Гц, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H).

Пример 65: (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

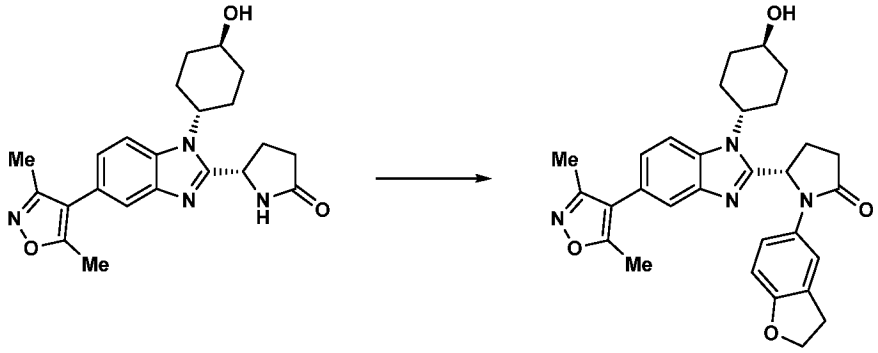
(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он]



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** (50 мг, 0.127 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (24.31 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (16 мг, 24%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.90 мин; m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.92 (dt, J = 6.8, 1.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.17 – 6.10 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.75 (dt, J = 15.4, 9.1 Гц, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.36- 2.31 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.50 (dd, J = 29.4, 13.8 Гц, 2H).

Пример 66: (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

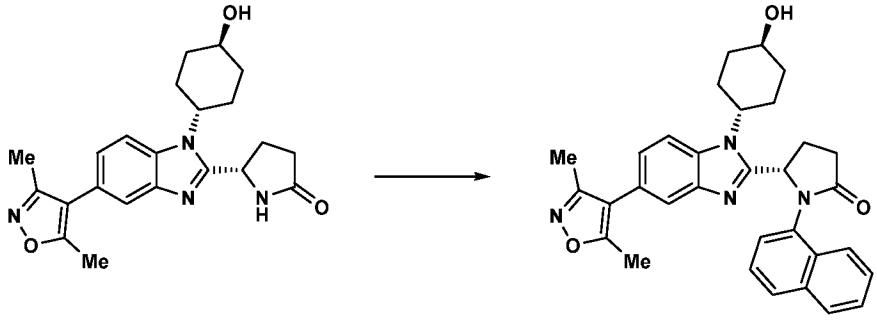
(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил) пирролидин-2-она (50 мг, 0.127 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновой кислоты (22.86 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (13 мг, 19%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.59 мин; m/z 513 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 2.2, 1.2 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.94 (dd, J = 8.3, 2.7 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.78 (dt, J = 16.0, 9.0 Гц, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 5H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.48 – 1.30 (m, 3H).

Пример 67: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он

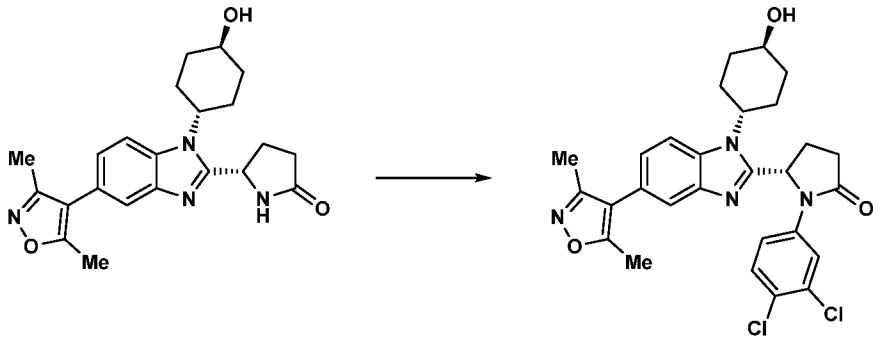
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** (50 мг, 0.127 ммоль) и нафталин-1-илбороновой кислоты (23.98 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 108 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-он (4 мг, 6%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.75 мин; m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.40 (bs, 6H), 7.07 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.38 (bm, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.84 (bs, 1H), 2.73 (bm, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (bm, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 1H) - Широкий спектр, ротамеры.

Пример 68: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

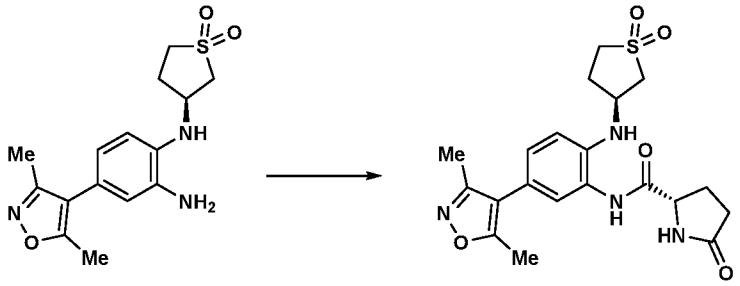
(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), **промежуточного соединения E4** (50 мг, 0.127 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (26.6 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (25 мг, 36%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.03 мин; m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.99 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 2H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 156120, вр. уд. = 5.88 мин, 98%, 96% энантиомерный избыток при 254 нм.

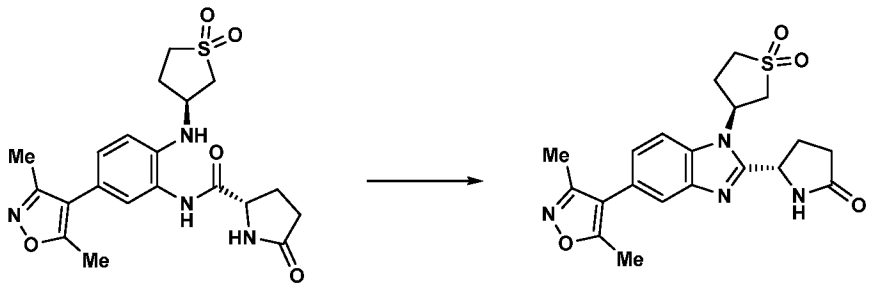
Пример 69: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D5)



Раствор промежуточного соединения **C5** (500 мг, 1.556 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-третраметилизоурония гексафторфосфата (V) (651 мг, 1.711 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (221 мг, 1.711 ммоль) и триэтиламина (651 мкл, 4.67 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разделяли между ДХМ (20 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл). Органическую фазу собирали и промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и водой (2 x 10 мл), после чего разделяли слои при помощи кантриджа PhaseSep©. Органическую фазу выпаривали *под вакуумом* с получением неочищенного **Промежуточного соединения D5** (теоретически количественный выход), которое использовали без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.38 мин; m/z 433 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E5)

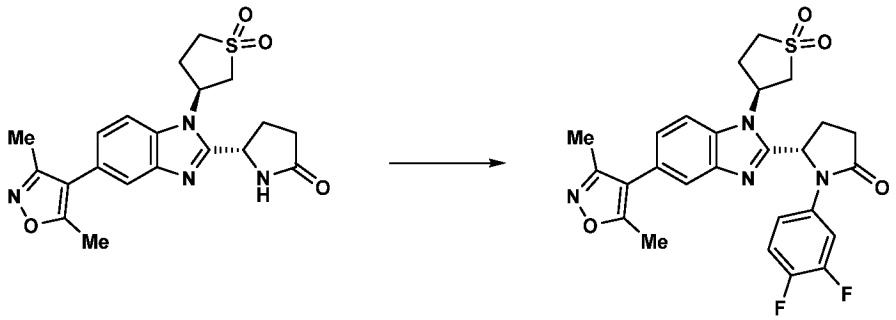


Раствор промежуточного соединения **D5** (336 мг, 0.777 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали остаток хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-

бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **-промежуточное соединение E5** (80 мг, 24%) в виде стекловидного белого твердого вещества;

Пример 70: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

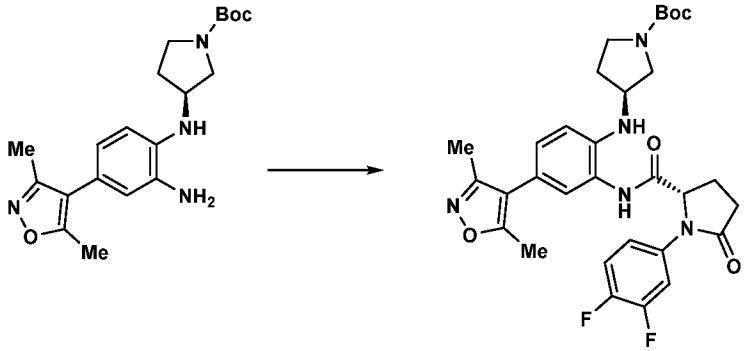
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (13.11 мг, 0.028 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (29.8 мкл, 0.198 ммоль), **промежуточного соединения E5** (78 мг, 0.188 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (32.7 мг, 0.207 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (12 мг, 12%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.96 мин; m/z 527 (M+H)+ (электрораспыление+);

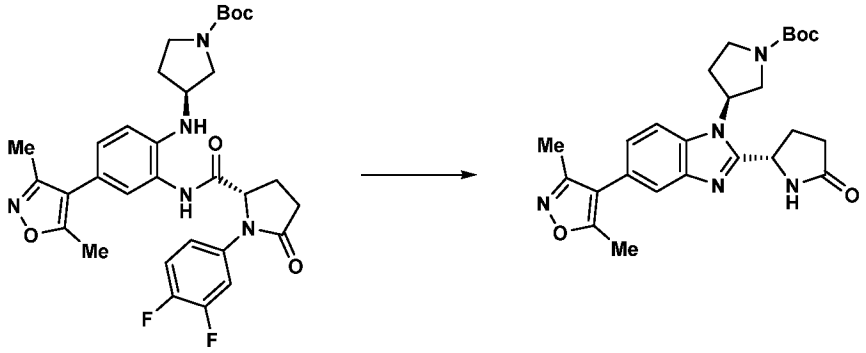
Пример 71: *Трет*-бутил(*S*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-акарбоксилат

***Трет*-бутил(*S*)-3-((2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение D6)**



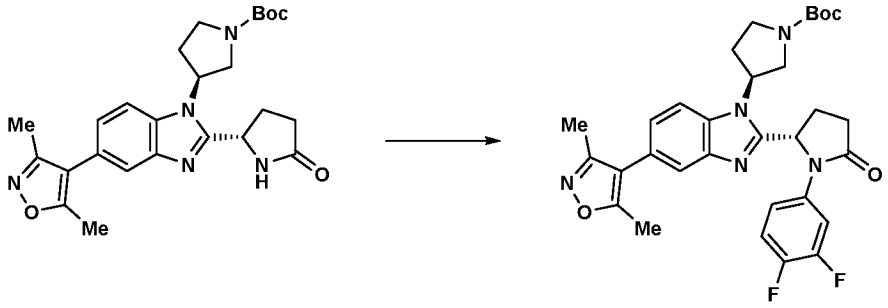
Раствор промежуточного соединения **C6** (600 мг, 1.611 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (674 мг, 1.772 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (229 мг, 1.772 ммоль) и триэтиламина (674 мкл, 4.83 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разделяли между ДХМ (20 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл). Органическую фазу собирали и промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и водой (2 x 10 мл), после чего разделяли слои при помощи картриджа PhaseSep©. Органическую фазу выпаривали под вакуумом и к свободному остатку добавляли ДХМ (2 мл). 1 мл раствора отбирали пипеткой и использовали (после удаления растворителя) в 1493-51. Оставшийся раствор концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного **промежуточного соединения D6** (предполагали количественный выход), которое использовали без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.93 мин; m/z 384 (M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-*трет*-бутил 3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение E6)



Раствор промежуточного соединения **D6** (389 мг, 0.804 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали остаток хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-*трет*-бутил 3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил) пирролидин-1-карбоксилат **-промежуточное соединение E6** (54 мг, 14%) в виде стекловидного вещества, которое вытягивалось в белое твердое вещество; вр. уд. 1.77 мин; m/z 466 (M+H)+ (электрораспыление.

***Трет*-бутил(*S*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат**

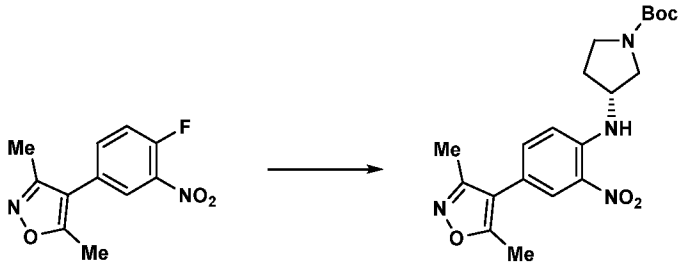


CuTMEDA (7.78 мг, 0.017 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.68 мкл, 0.117 ммоль), **промежуточного соединения E6** (52 мг, 0.112 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (19.40 мг, 0.123 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-трет-бутил 3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-

ил)пирролидин-1-карбоксилат (28 мг, 43%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.36 мин; m/z 578 (M+H)+ (электрораспыление+); 7.82 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.45 (d, J = 9.6 Гц, 9H). 2H, короткий

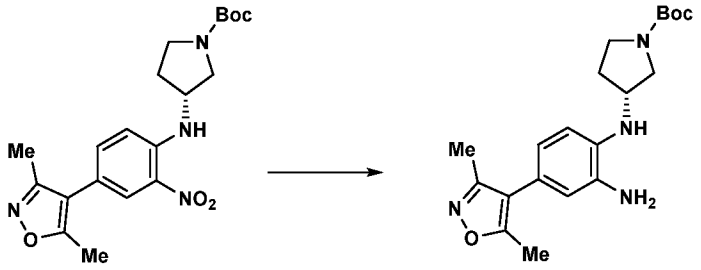
Пример 72: *Трет*-бутил(*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат

(R)-трет-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



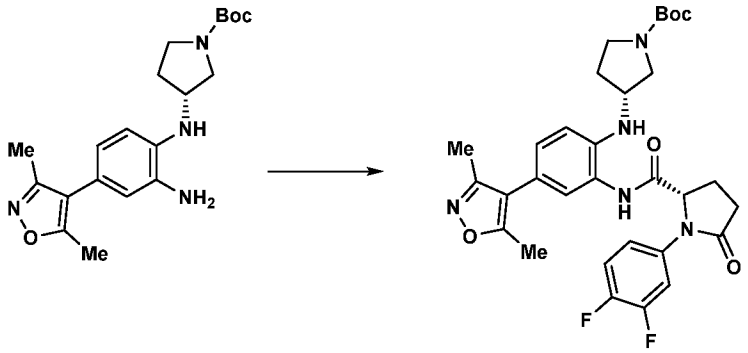
Смесь промежуточного соединения **A** (10 г, 42.3 ммоль) и (*R*)-*трет*-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (7.89 г, 42.3 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (100 мл) и добавляли ТЭА (17.70 мл, 127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 72 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вливали в смесь воды и льда (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (*R*)-*трет*-бутил-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (17.85 г, 96%) в виде густого оранжевого масла; вр. уд. 2.48 мин; m/z 403 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-*трет*-бутил 3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



(*R*)-*трет*-бутил 3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (17.04 г, 42.3 ммоль) растворяли в ТГФ/воды (1:1, 1,000 мл). Добавляли концентрированный аммиак (33.0 мл, 847 ммоль) и дитионит натрия (73.7 г, 423 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (500 мл), переносили смесь в делительную воронку и промывали последовательно 1М рствором NaOH (400 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали светлое рассыпчатое твердое вещество. Этот материал растирали с диэтиловым эфиром и собирали фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали легкое рассыпчатое твердое вещество персикового цвета. После анализа методами ЖХМС и ЯМР растертый материал, полученным их фильтрата, объединяли, в результате чего получали (R)-трет-бутил-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (13.58 г, 85%) в виде светло-персикового рассыпчатого твердого вещества; вр. уд. 2.24 мин; m/z 372 (M+H)+ (электрораспыление+).

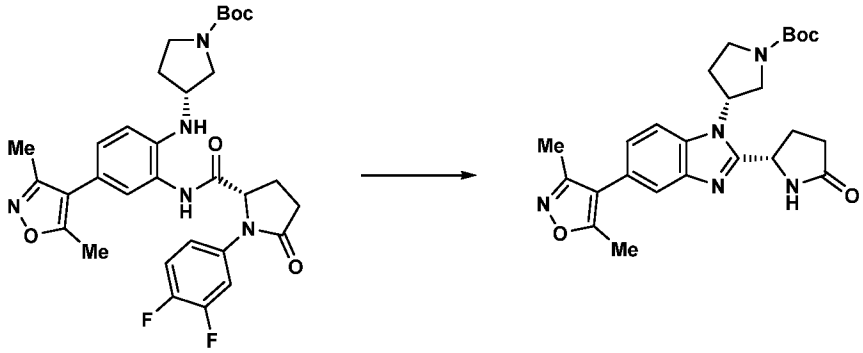
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



Раствор (*R*)-*трет*-бутил 3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1.611 ммоль), 2-(3H-

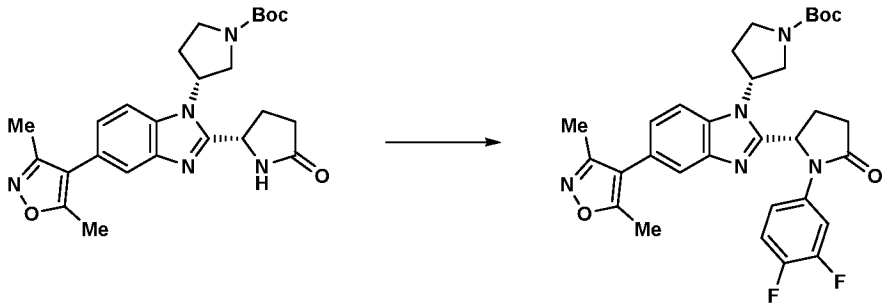
[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (674 мг, 1.772 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (229 мг, 1.772 ммоль) и триэтиламина (674 мкл, 4.83 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разделяли между ДХМ (20 мл) и насыщенным бикарбонат натрия (10 мл). Органическую фазу собирали и промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и водой (2 x 10 мл), после чего разделяли слои при помощи картриджа PhaseSep©. Органическую фазу выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали неоачищенный (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (предполагали количественный выход), который использовали без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.94 мин; m/z 384 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-трет-бутил 3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Раствор (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (342 мг, 0.829 ммоль) в уксусной кислоте нагревали до 80°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали остаток хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*R*)-трет-бутил 3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (54 мг, 14%) в виде стекловидного вещества, которое растягивалась в белое твердое вещество; вр. уд. 1.77 мин; m/z 466 (M+H)+ (электрораспыление+).

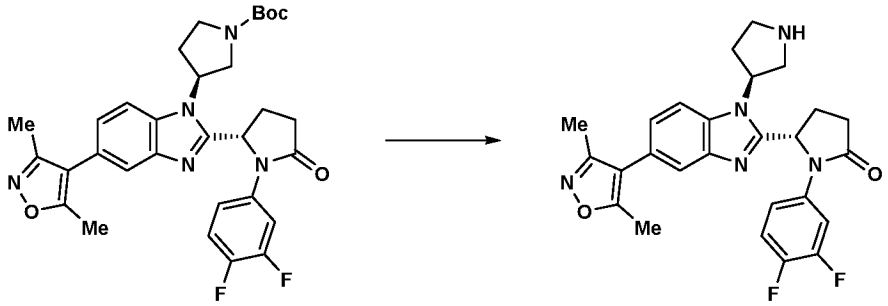
***Трет*-бутил(*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[i]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат**



CuTMEDA (7.78 мг, 0.017 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.68 мкл, 0.117 ммоль), (*R*)-трет-бутил 3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (52 мг, 0.112 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (19.40 мг, 0.123 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*R*)-трет-бутил 3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (28 мг, 43% выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.38 мин; m/z 578 (M+H)+ (электрораспыление+); 7.82 (ddd, J = 13.1, 7.3, 2.7 Гц, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.8 Гц, 1H), 6.07 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.79 – 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 1.44 (d, J = 13.6 Гц, 9H).

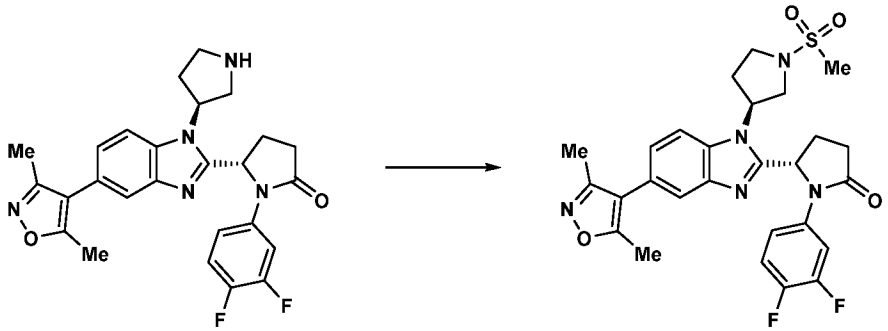
Пример 73: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор (S)-трет-бутил 3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (26 мг, 0.045 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворители удаляли под вакуумом, в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (22 мг, 0.046 ммоль, 102 % выход) в виде пятна внутри сцинтилляционного флакона; вр. уд. 1.31 мин; m/z 478 (M+H)+ (электрораспыление+);

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

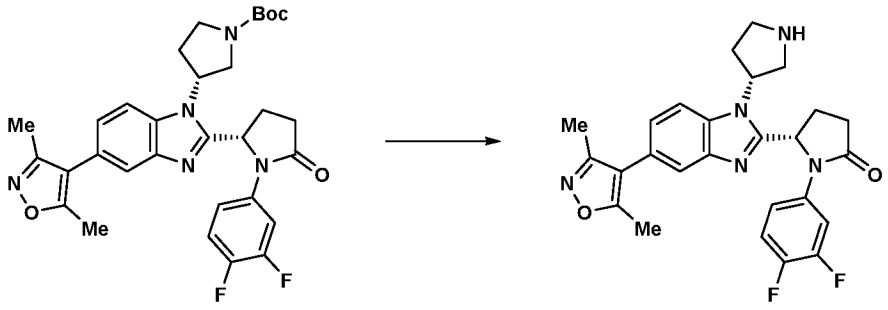


К раствору (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (21 мг, 0.044 ммоль) и метансульфонилхлорида (3.74 мкл, 0.048 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (15.36 мкл, 0.088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем добавляли DIPEA (38.4 мкл, 0.220 ммоль) и метансульфонилхлорид (6.81 мкл, 0.088 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали 0.2M водным раствором хлороводородной кислоты (5 мл). Органическую фазу

собирали при помощи картриджа PhaseSep© и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции концентрировали под вакуумом и растирали остаток с эфиром, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*S*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (13 мг, 53%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.96 мин; m/z 556 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 11.3, 8.1, 1.5 Гц, 2H), 6.11 – 6.04 (m, 1H), 5.47 (p, J = 8.6 Гц, 1H), 3.83 (dd, J = 10.5, 8.8 Гц, 1H), 3.70 (dd, J = 10.4, 7.0 Гц, 2H), 3.47 – 3.28 (m, 2H), 3.10 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 2.75 – 2.51 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (m, 1H).

Пример 74: (*S*)-5-(1-((*R*)-1-(циклопропилсульфонил) пирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил) пирролидин-2-он

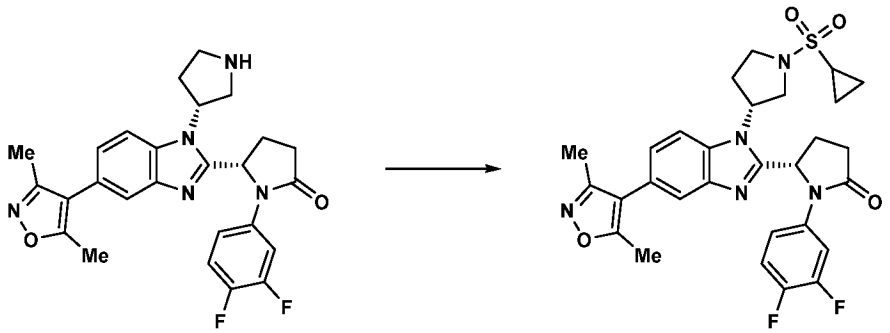
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор (*R*)-трет-бутил 3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (29 мг, 0.050 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворители удаляли под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (24 мг, 100 %

выход) в виде пятна внутри сцинтилляционного флакона; вр. уд. 1.35 мин; m/z 478 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-((*R*)-1-(циклопропилсульфонил) пирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил) пирролидин-2-он

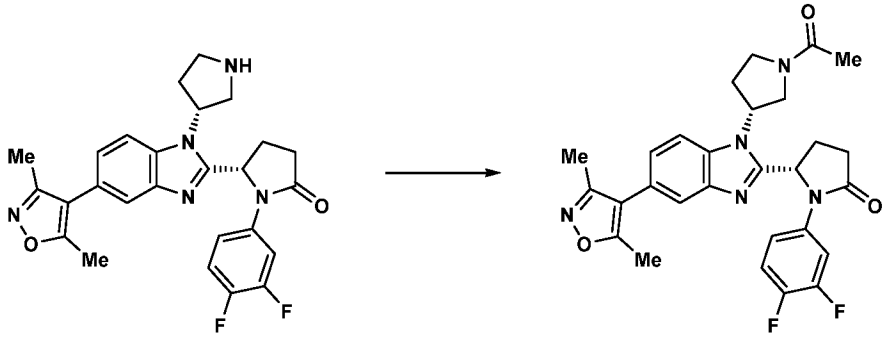


К раствору (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (24 мг, 0.050 ммоль) и циклопропансульфонилхлорида (5.63 мкл, 0.055 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (17.56 мкл, 0.101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем добавляли DIPEA (43.9 мкл, 0.251 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (10.24 мкл, 0.101 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали 0.2М водным раствором HCl (5 мл). Органическую фазу собирали при помощи картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% метанола в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции концентрировали *под вакуумом* и растирали остаток с эфиром, в результате чего получали (*S*)-5-(1-((*R*)-1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (8 мг, 27%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин; m/z 582 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.82 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 10.5, 8.1 Гц, 1H), 5.52 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 3.93 – 3.65 (m, 3H), 3.46 (q, J = 8.8 Гц, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.77 –

2.44 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.09 (s, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 3H).

Пример 75: (*S*)-5-(1-((*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

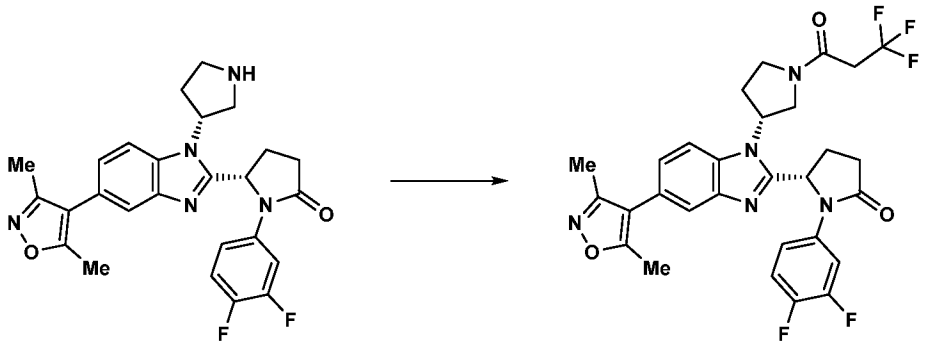
(*S*)-5-(1-((*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он



Ацетилхлорид (8.11 мкл, 0.114 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (66 мг, 0.104 ммоль) и DIPEA (0.036 мл, 0.207 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, добавляли воду (3 мл) и разделяли фазы. Органический слой сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Waters, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты) колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 15-35% MeCN в воде), в результате чего получали (*S*)-5-(1-((*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (10 мг, 18%) в виде легкого белого твердого вещества; вр. уд. 1.80 мин (способ 1), m/z 520 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.36 - 7.14 (m, 3H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.86 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23- 2.17 (1H, m) 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Пример 76: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

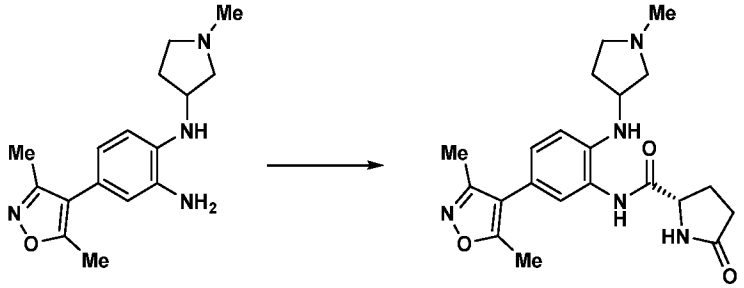
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



DIPEA (0.057 мл, 0.328 ммоль) добавляли к раствору 3,3,3-трифторпропановой кислоты (0.016 мл, 0.180 ммоль), HATU (81 мг, 0.213 ммоль) и (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (89 мг, 0.164 ммоль) в ДМФА (2 мл, 25.8 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой отделяли, а затем сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Varian, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), кислотные условия, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 5-50% MeCN в воде), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (5 мг, 5%) в виде белого твердого вещества; вр. уд. 2.09 мин (способ 1), m/z 588 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75-7.55 (m, 3H), 7.35-7.15 (m, 3H), 5.98 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 2.85-2.5 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

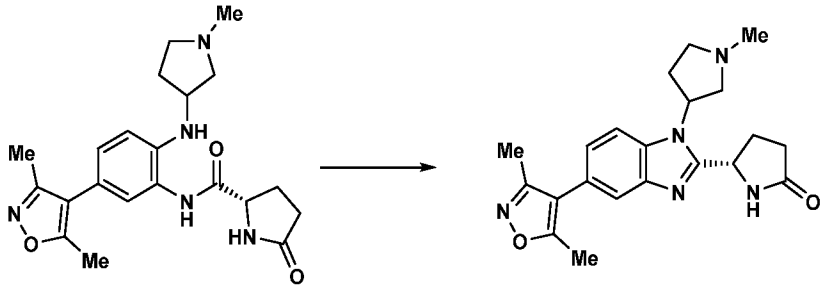
Пример 77: (*5S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид



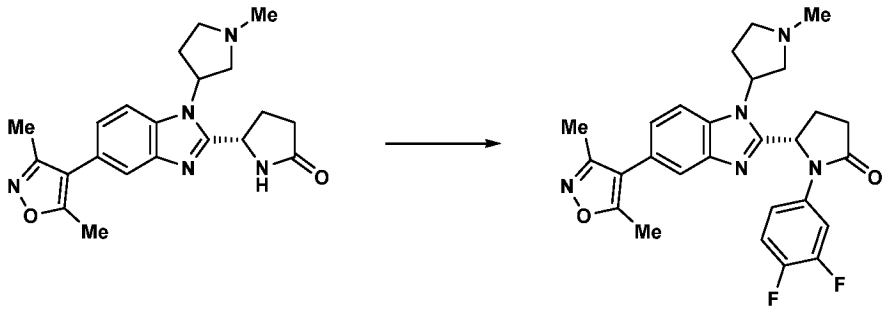
HATU (1.111 г, 2.92 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0.82 г, 2.86 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.373 г, 2.89 ммоль) и DIPEA (0.545 мл, 3.12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли 30% солевым раствором (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали желлтое твердое вещество. Твердое вещество обрабатывали ультразвуком в ДХМ (100 мл)/MeOH(100 мл). Суспензию фильтровали и концентрировали жидкость под вакуумом, в результате чего получали желтое липкое масло (2.7 г), которое удерживалось на силикагеле. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографической колонки (12 г, ДХМ/10%NH3/MeOH в ДХМ: от 100/0 до 0/100, в результате чего получали (2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид (0.68 г, 59%) выделяли в виде липкой смолы; вр. уд. 0.81 мин (способ 1), m/z 398 (M+H)+ (электрораспыление+).

(5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



(2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.68 г, 1.711 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (6.86 мл, 120 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали коричневое масло. Это масло растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали коричневое масло (0.73 г), которое очищали флэш-хроматографией (4 г, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (0.38 г, 53%) в виде бежевой пены; вр. уд. 0.83 мин (способ 1), m/z 380 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*5S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

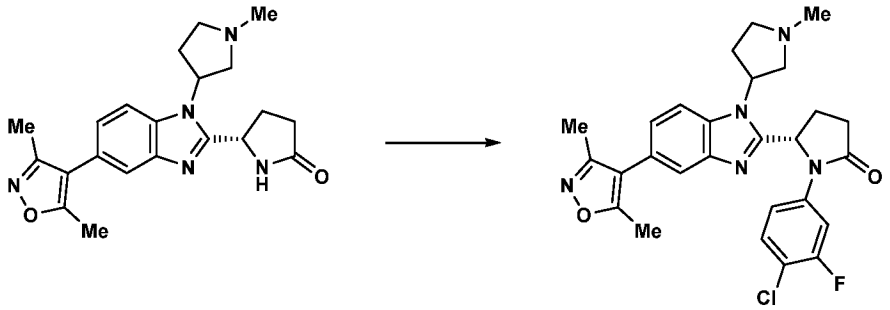


CuTMEDA (9.18 мг, 0.020 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.021 мл, 0.138 ммоль), (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-2-она – **промежуточного соединения E7** (50 мг, 0.132 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (22.89 мг, 0.145 ммоль) в ацетонитриле (3.99 мл, 76 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C.

Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*5S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (20.8 мг, 31%) в виде беловатой пленки; вр. уд. 1.25 мин (способ 1), m/z 492 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.13 (d, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.81 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.26 (s+m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H).

Пример 78: (*5S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*5S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

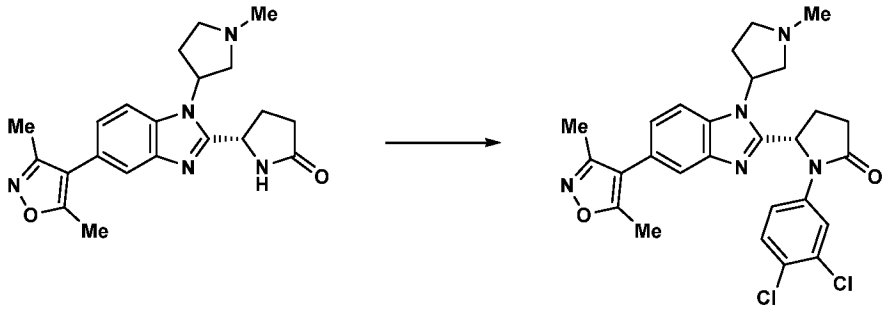


CuTMEDA (9.18 мг, 0.020 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.021 мл, 0.138 ммоль), (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.132 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (25.3 мг, 0.145 ммоль) в ацетонитриле (3.99 мл, 76 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (33.8 мг, 49%) в виде беловатой пены;

вр. уд. 1.36 мин (способ 1), m/z 508 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.13 (dd, J = 25.6, 8.5 Гц, 1H), 7.81 (ddd, J = 12.4, 10.1, 2.5 Гц, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H).

Пример 79: (*5S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

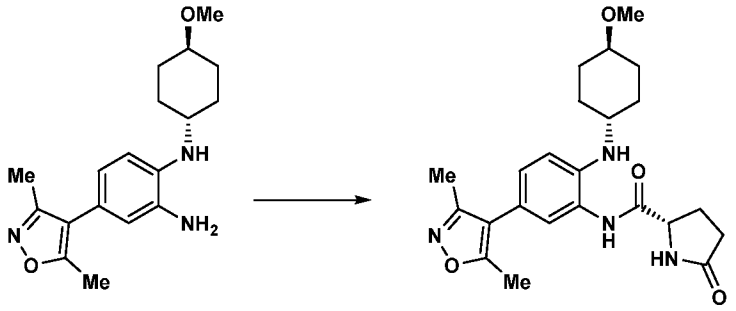
(*5S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (9.18 мг, 0.020 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.021 мл, 0.138 ммоль), (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.132 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (27.7 мг, 0.145 ммоль) в ацетонитриле (3.99 мл, 76 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., концентрировали при пониженном давлении, затем очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (31 мг, 43%) в виде желтоватого твердого вещества; вр. уд. 1.42 мин (способ 1), m/z 524 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.13 (dd, J = 16.9, 8.4 Гц, 1H), 8.00 (dd, J = 2.6 Гц, 1H), 7.60 - 7.53 (d+dd, 2H), 7.43 (ddd, J = 18.4, 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.79 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H).

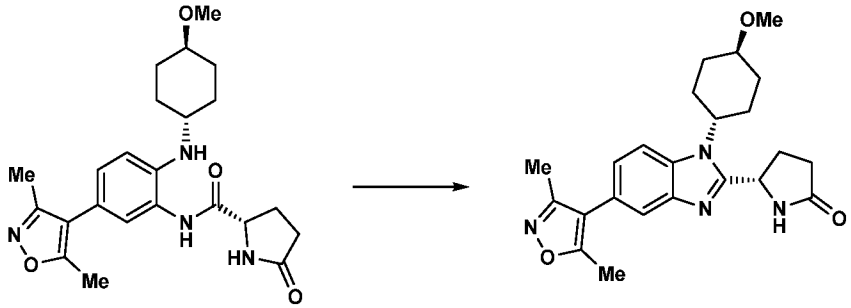
Пример 80: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D8)



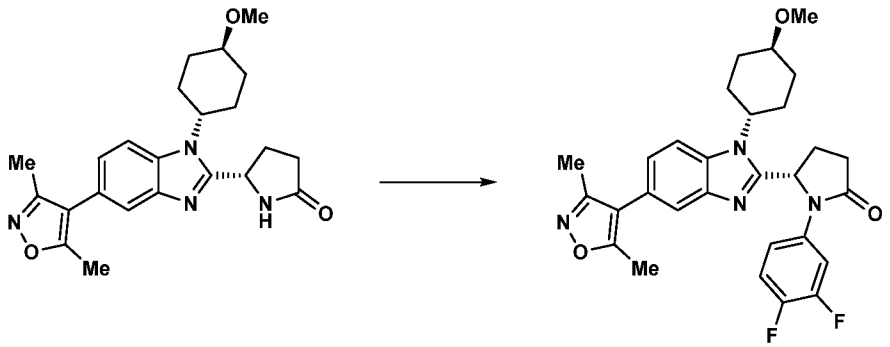
Раствор промежуточного соединения **C8** (680 мг, 2.156 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-третраметилизоурония гексафторфосфата (V) (902 мг, 2.372 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (306 мг, 2.372 ммоль) и триэтиламина (901 мкл, 6.47 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали водой (100 мл), пропускали через картридж PhaseSep© и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)амино)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид – **промежуточное соединение D8** (0.96 г, количественный выход) в виде неочищенного остатка, который использовали без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.65 мин (способ 1), m/z 427 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E8)



Раствор промежуточного соединения **D8** (0.92 г, 2.157 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли *под вакуумом* и очищали остаток хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пирролидин-2-он – **промежуточное соединение E8** (480 мг, 52%) в виде стеклообразного веществ, которое вытягивалось в оранжевое твердое вещество; вр. уд. 1.41 мин (способ 1), m/z 409 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

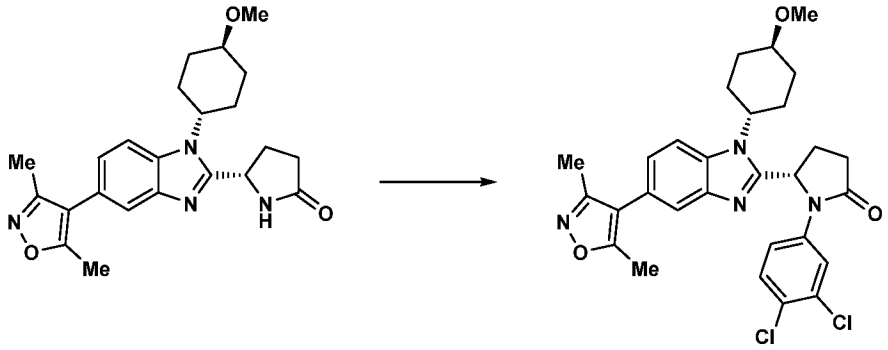


CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль)) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (21.26 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр и очищали раствор хрометографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-

2-ил)пирролидин-2-он (33 мг, 51%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.16 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.92 (s, 4H), 2.37 (s, 5H), 2.20 (s, 7H), 1.79 (s, 2H), 1.48 (m, 3H).

Пример 81: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

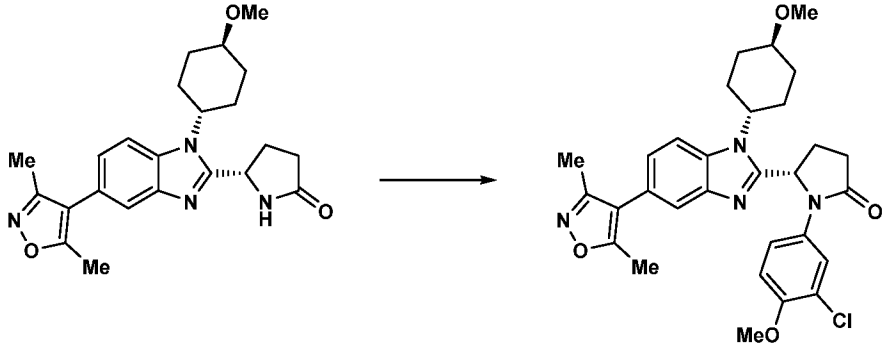


CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (25.7 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр и очищали раствор хрометографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (35 мг, 51%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.39 мин (способ 1), m/z 553 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.99 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 4.58 (t, J = 12.7 Гц, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.75 (dt, J = 15.4, 9.0 Гц, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 1H),

2.36 (m, 5H), 2.19 (m, 4H), 2.07 (t, J = 10.5 Гц, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 3H), 1.45 (dt, J = 37.1, 12.1 Гц, 2H).

Пример 82: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

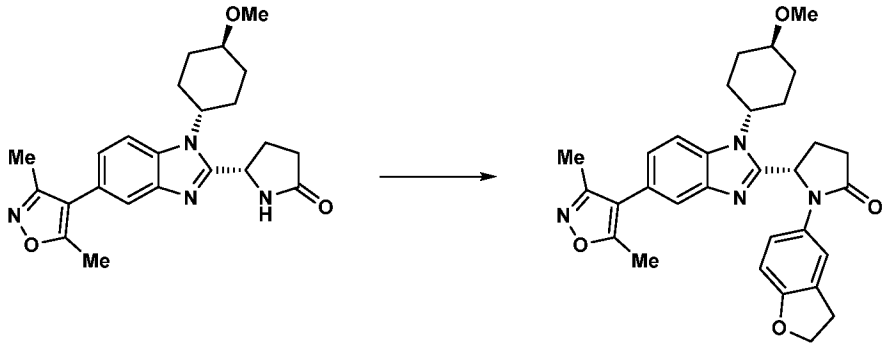
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (25.10 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (49 мг, 0.088 ммоль, 72.2 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.11 мин (способ 1), m/z 549 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.82 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 4.55 (t, J = 11.9 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 16.0, 9.1 Гц, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (m, 3H), 1.85 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 1.62 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 1.44 (dd, J = 21.1, 11.4 Гц, 2H).

Пример 83: *(S)*-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

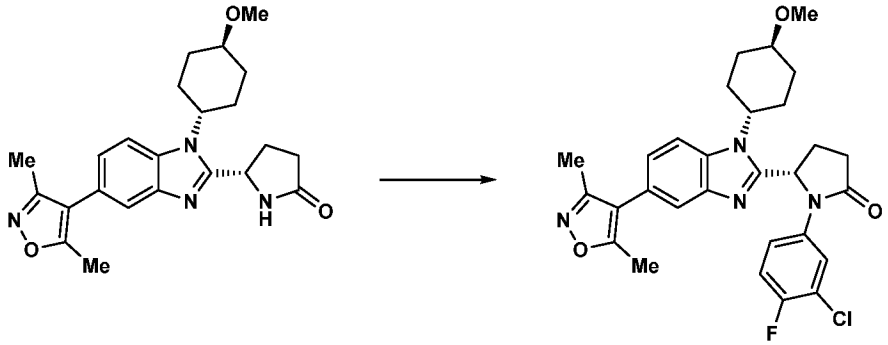
(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновой кислоты (22.08 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-*1*H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (46 мг, 71%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.88 мин (способ 1), m/z 527 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 16.3, 8.9 Гц, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.81 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 1.38 (m, 4H).

Пример 84: (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метокси циклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

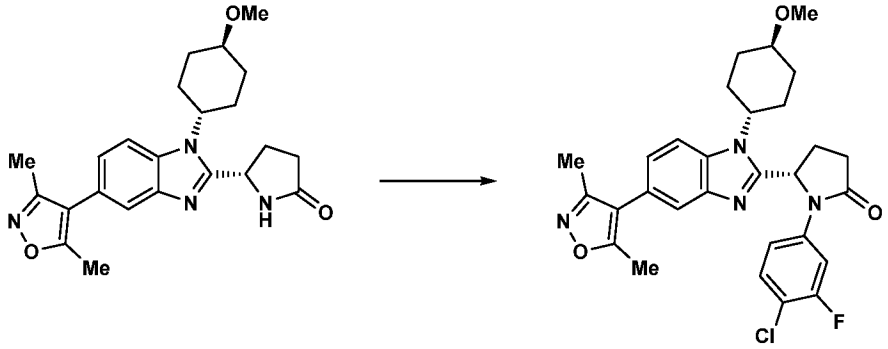
(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (23.48 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (34 мг, 51%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.24 мин (способ 1), m/z 537 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.91 (dt, J = 6.8, 1.2 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.56 (t, J = 12.2 Гц, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.76 (dt, J = 15.7, 9.0 Гц, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 5H), 2.20 - 2.16 (m, 6H), 2.09 (t, J = 10.8 Гц, 1H), 1.88 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 1.75 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 1.45 (dq, J = 24.3, 10.9 Гц, 2H).

Пример 85: (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

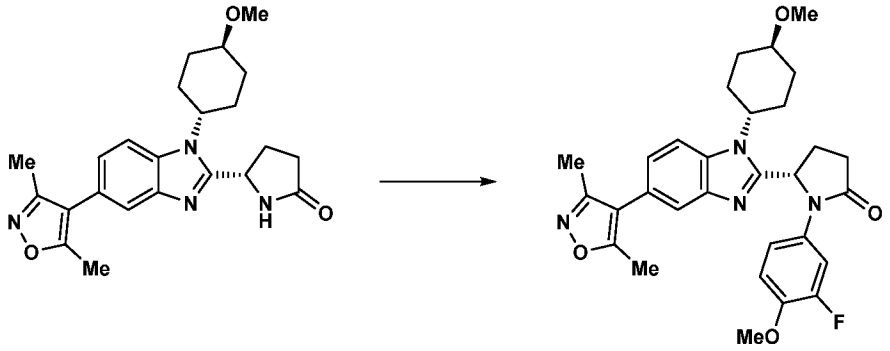
(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (23.48 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (36 мг, 54%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.28 мин (способ 1), m/z 537 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.0, 2.5, 1.0 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.14 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.80 – 2.50 (m, 3H), 2.36 (m, 5H), 2.19 (m, 5H), 2.06 (t, J = 10.4 Гц, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.46 (dq, J = 35.4, 11.8 Гц, 2H).

Пример 86: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

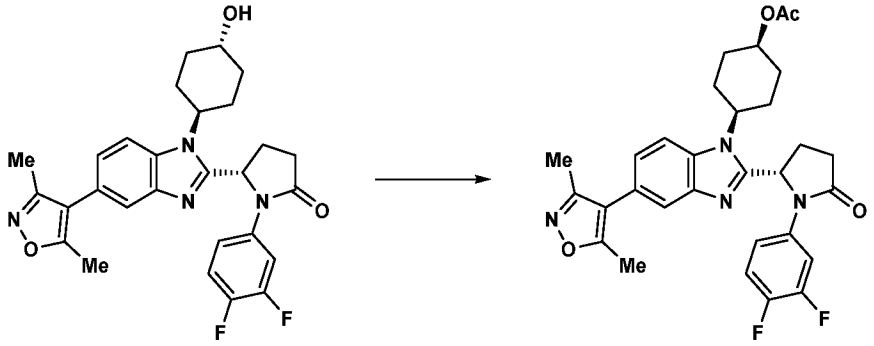
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.53 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.37 мкл, 0.129 ммоль), **промежуточного соединения E8** (50 мг, 0.122 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (22.88 мг, 0.135 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор -4-метоксифенил)пирролидин-2-он (16 мг, 24%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.01 мин (способ 1), m/z 533 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.82 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.18 – 7.02 (m, 3H), 6.04 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 15.9, 9.3 Гц, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.64 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 1.43 (t, J = 13.3 Гц, 2H).

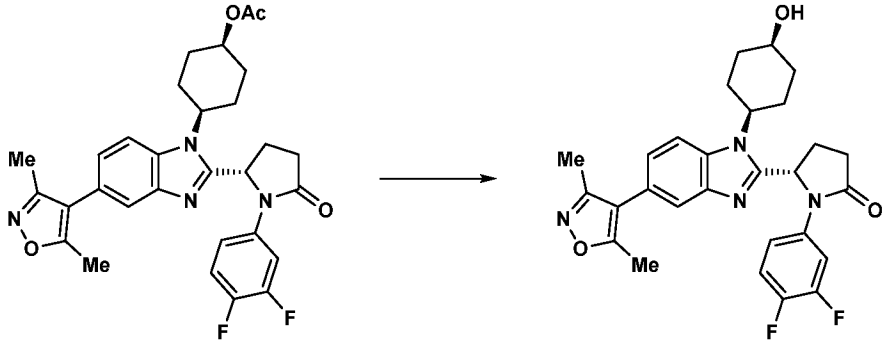
Пример 87: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклогексилацетат



DIAD (диизопропилазодикарбоксилат, 110 мкл, 0.566 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (150 мг, 0.290 ммоль), уксусной кислоты (50 мкл, 0.873 ммоль) и трифенилфосфина (200 мг, 0.763 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли DIAD (110 мкл, 0.566 ммоль) и перемешивали смесь в течение ещё 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле, затем силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 5-25% ТГФ/CH2Cl2), в результате чего получали (1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексилацетат (109 мг, 66%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.20 мин (способ 1), m/z 549 (M+H)+ (электрораспыление+);

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

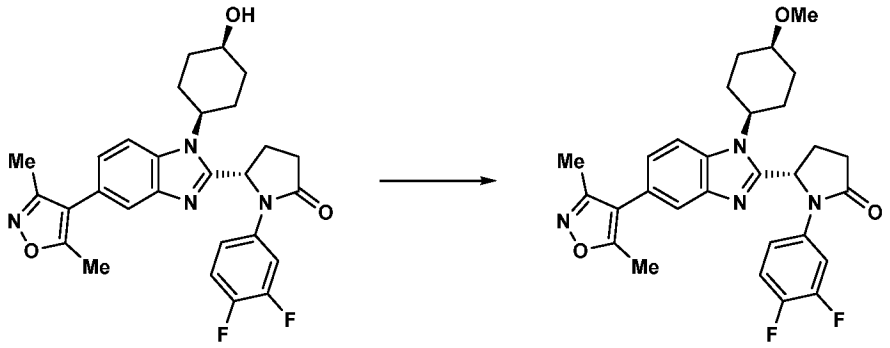


Карбонат калия (50 мг, 0.362 ммоль) добавляли к раствору (1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклогексилацетата (108 мг, 0.191 ммоль) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли метанол (8 мл), а затем 1.0 М водный раствор

хлороводорода (1.0 мл, 1.000 ммоль). Раствор загружали на твердофазный катионообменник (1 г), промывали метанолом (3 x 10 мл). Продукт продукт элюировали 0.7 М аммиаком в метаноле (3 x 5 мл), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (97 мг, 0.182 ммоль, 95 % выход) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.81 мин (способ 1), m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 10.7, 9.2 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 4.73 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.50 (m, 4H).

Пример 88: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

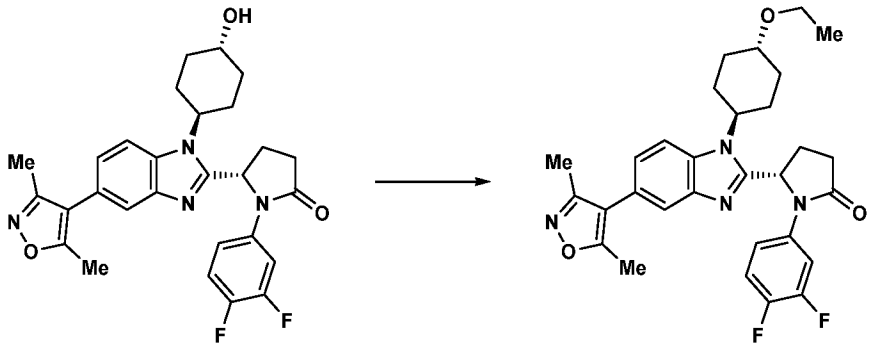


Гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (5 мг, 0.125 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидроксициклогексил) -1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (51 мг, 0.096 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), затем перемешивали в течение 2 минут при комнатной температуре. Добавляли йодометан (7 мкл, 0.112 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид аммония (15 мг, 0.280 ммоль), затем смесь очищали

хроматографией на устройстве Companion (RP Flash C18) (12г колонка, 15-75% MeCN/вода 0.1% муравьиной кислоты), затем хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 5-15% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (6 мг, 11%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.22 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.10 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.75 - 1.52 (m, 4H).

Пример 89: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,4*s*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

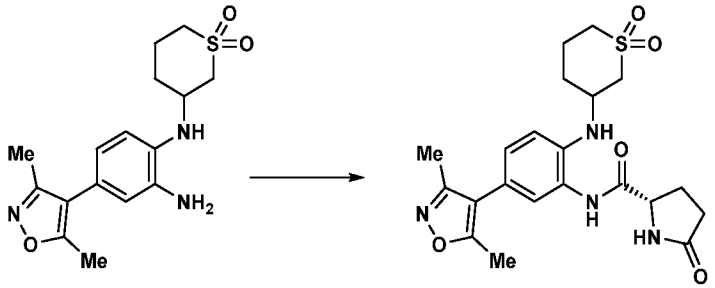


NaHMDS (148 мкл, 0.148 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (75 мг, 0.148 ммоль) в сухом ТГФ (849 мкл, 10.36 ммоль) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 5 мин. Добавляли ДМФА (894 мкл, 11.55 ммоль) для растворения твердого вещества. Затем по каплям добавляли этилйодид (14.36 мкл, 0.178 ммоль). После 4.5 ч перемешивания, реакционную смесь разбавляли в ДХМ (5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Слои разделяли, органический слой

промывали водой (5 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали коричневое масло, которое очищали на хроматографической колонке (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), затем (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-этоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (10.6 мг, 13%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.25 мин (способ 1), m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m+q, 3H), 2.81 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.26 (m+s, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Пример 90: (5*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

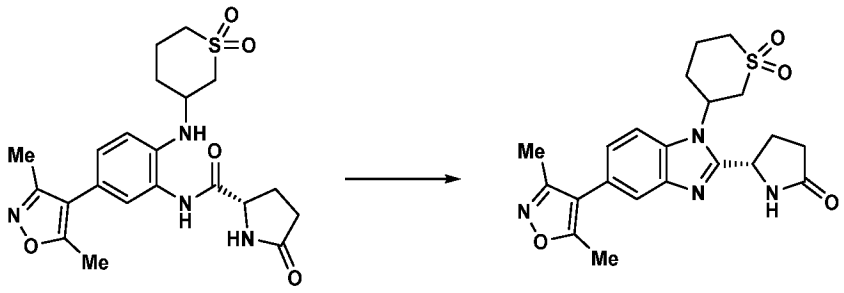
(2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D9)



Раствор промежуточного соединения **C9** (1.8 г, 5.37 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-третраметилизоурония гексафторфосфата (V) (2.245 г, 5.90 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.762 г, 5.90 ммоль) и триэтиламина (2.24 мл, 16.10 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои.

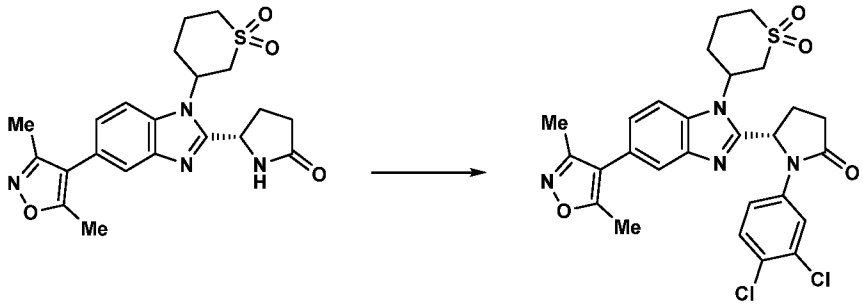
Органическую фазу промывали водой (100 мл), пропускали через PhaseSep© и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали (2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - **промежуточное соединение D9** (1.05 г, 35%) в виде неочищенного остатка; вр. уд. 1.42 мин (способ 1), m/z 447 (M+H)+ (электрораспыление+).

(5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E9)



Раствор (2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (1.05 г, 2.352 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали до 80°C в течение 48 ч, затем давали ему остыть до к.т. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали коричневое масло, которое растворяли в MeOH, затем загружали на колонку с твердофазным катионообменником (SCX). Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем продукт элюировали 7M аммиаком в MeOH (30 мл). Полученную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром (15 мл) и снова концентрировали, в результате чего получали коричневое твердое вещество (520 мг). Очистка флэш-хроматографией (4 г, ДХМ/AcOEt: от 100/0 до 60/40, затем ДХМ/10% MeOH в ДХМ: от 60/40 до 0/100) давала (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (0.295 г, 27%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.33 мин (способ 1), m/z 429 (M+H)+ (электрораспыление+).

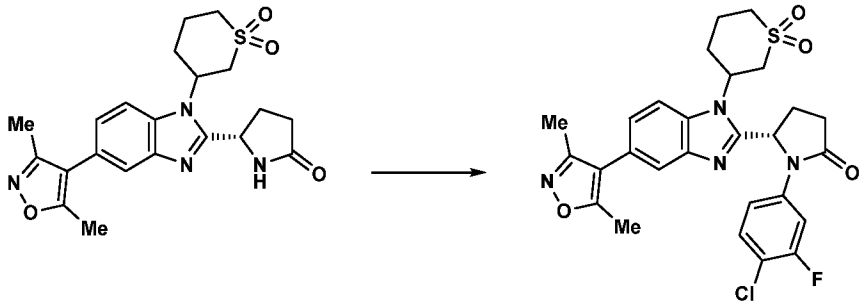
(5*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.13 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.018 мл, 0.123 ммоль), (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.117 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (24.49 мг, 0.128 ммоль) в ацетонитриле (3.535 мл, 67.7 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (30.6 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин (способ 1), m/z 573 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 1.6 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 6.1 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 9.3 Гц, 0.5H), 7.33 (dd, 0.5H), 7.21 (ddd, J = 8.4, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 6.39 - 6.24 (m, 0.5H), 6.02 - 5.90 (m, 0.5H), 4.99 - 4.89 (m, 0.5H), 4.88 - 4.75 (m, 0.5H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 2.54 -2.42 (m, 3H), 2.36 (d, J = 3.7 Гц, 3H), 2.27 - 2.06 (m+d, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 1H).

Пример 91: (5*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

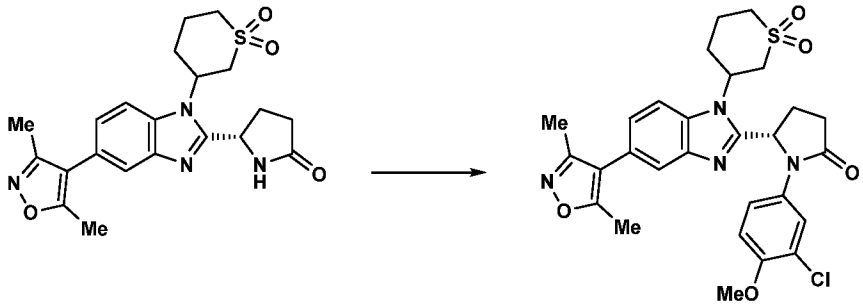
(5*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.13 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.018 мл, 0.123 ммоль), **промежуточного соединения E9** (50 мг, 0.117 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (22.38 мг, 0.128 ммоль) в ацетонитриле (3.535 мл, 67.7 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. После 15 ч перемешивания смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (34 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 2.03 мин (способ 1), m/z 557 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 12.9, 10.5, 2.5 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 1.7 Гц, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 0.5H), 5.99 - 5.86 (m, 0.5H), 4.99 - 4.87 (m, 0.5H), 4.86 - 4.75 (m, 0.5H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, J = 1.8 Гц, 2H), 2.36 (d, J = 4.1 Гц, 3H), 2.27 - 2.01 (m+d, 6H), 1.99 (m, 1H).

Пример 92: (5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

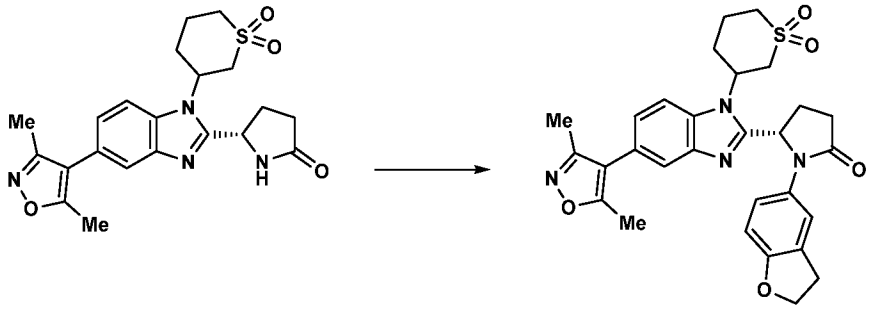
(5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.13 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.018 мл, 0.123 ммоль), (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.117 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (23.93 мг, 0.128 ммоль) в ацетонитриле (3.53 мл, 67.7 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (27 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.84 мин (способ 1), m/z 569 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 39.1, 2.6 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 9.8, 1.6 Гц, 1H), 7.33 (d, 0.5H), 7.25 - 7.15 (m, 1.5H), 7.06 (dd, J = 9.1, 1.7 Гц, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 0.5H), 5.94 - 5.87 (m, 0.5H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), ,2.37 (d, J = 3.8 Гц, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.20 (d, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 1H).

Пример 93: (5*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

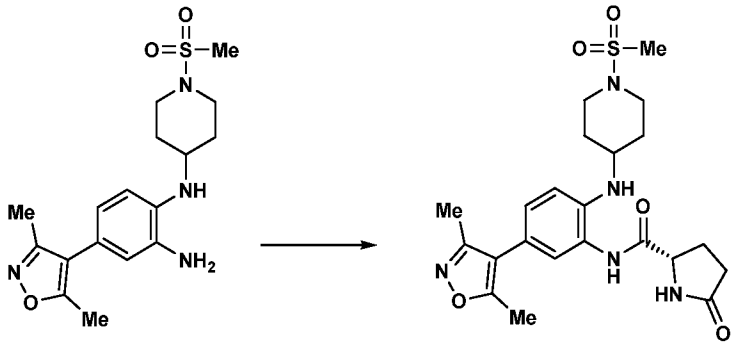
(5*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.13 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.018 мл, 0.123 ммоль), **промежуточного соединения E9** (50 мг, 0.117 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновой кислоты (21.05 мг, 0.128 ммоль) в ацетонитриле (3.53 мл, 67.7 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (5*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидо тетрагидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (28 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.72 мин (способ 1), m/z 547 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 1.7 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 44.0, 2.2 Гц, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Гц, 0.5H), 6.86 (d, J = 8.7 Гц, 0.5H), 6.63 (dd, J = 14.3, 8.5 Гц, 1H), 5.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Гц, 0.5H), 5.87 - 5.79 (m, 0.5H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.86 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (p, J = 1.8 Гц, 2 H), 2.39 (m+d, J = 4.1 Гц, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 3.8 Гц, 3H), 2.11 (d, J = 18.1 Гц, 1H), 1.99 (m, 1H).

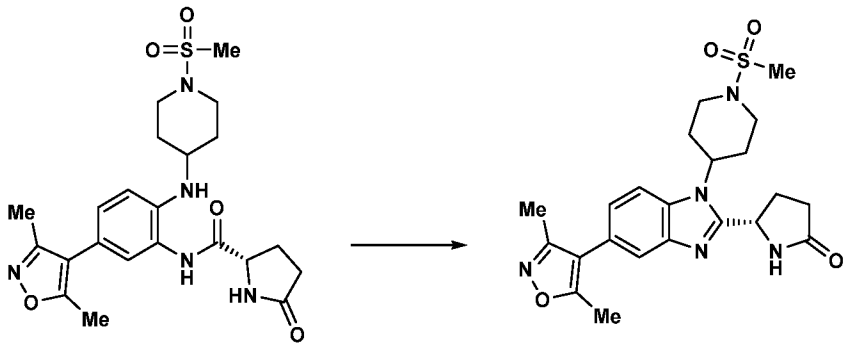
Пример 94: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D10)



Раствор промежуточного соединения **C10** (1.97 г, 5.41 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-третраметилизоурония гексафторфосфата (V) (2.26 г, 5.95 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.768 г, 5.95 ммоль) и ТЭА (2.26 мл, 16.22 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали водой (100 мл), пропускали через картридж PhaseSep© и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид – **промежуточное соединение D10** (1.92 г, 68%), которое использовали без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.55 мин (способ 1), m/z 476 (M+H)+ (электрораспыление+).

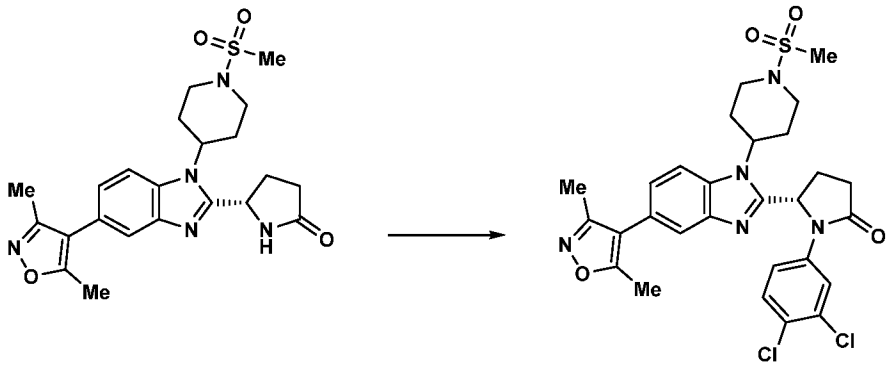
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E10)



Раствор промежуточного соединения **D10** (1.92 г, 4.04 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали до 80°C в течение 48 ч, затем давали ему остыть до к.т.

Реакционную смесь передавали далее в лабораторию жидкостей (FL) для обработки и очистки. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали бежевое твердое вещество. Добавляли MeOH (5 мл), а затем ДХМ (5 мл). Бежевую суспензию фильтровали через картридж PhaseSep©. Твердое вещество промывали метанолом (MeOH, 4 мл), а затем диэтиловым эфиром (10 мл). Твердое вещество растворяли в ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 50 мл). Органические вещества промывали водой (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он – **промежуточное соединение E10** (0.798 г, 41%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.34 мин (способ 1), m/z 458 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

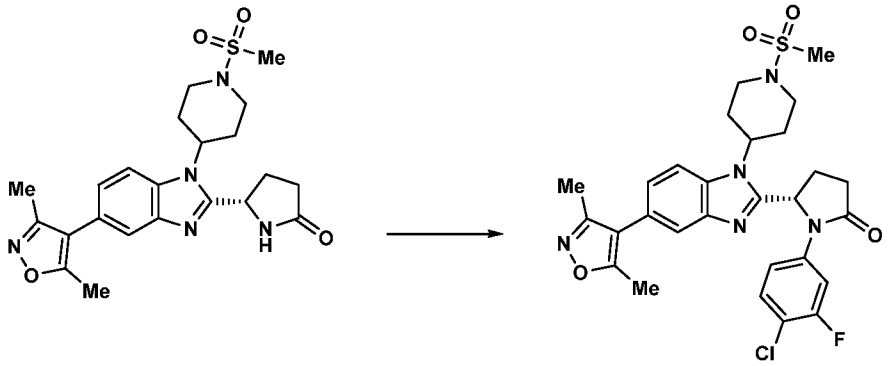


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.017 мл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (0.050 г, 0.109 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (0.023 г, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3.31 мл, 63.4 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Реакционная смесь представляет собой серую суспензию. К реакционной смеси добавляли ДХМ (1.5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-

1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (33 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 2.19 мин (способ 1), m/z 602 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.03 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m+s, 5H), 2.81 - 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H).

Пример 95: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

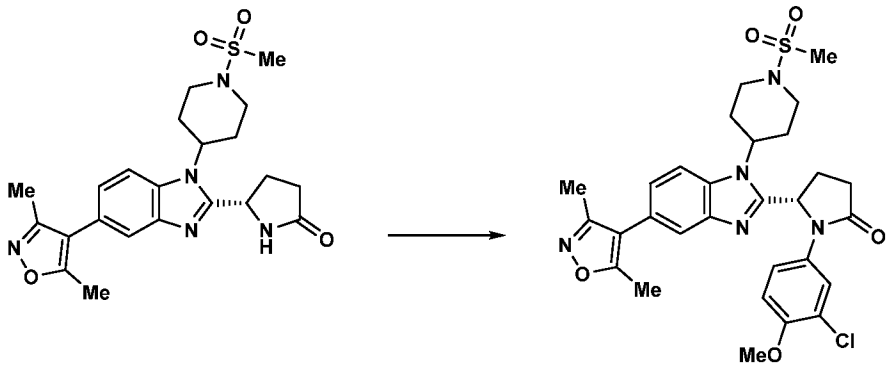


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (20.96 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (36 мг, 55%) в форме белого

твердого вещества; вр. уд. 2.08 мин (способ 1), m/z 587 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5, 1.1 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.14 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.1 Гц, 2H), 3.13 - 2.98 (m+s, 5H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 3H).

Пример 96: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

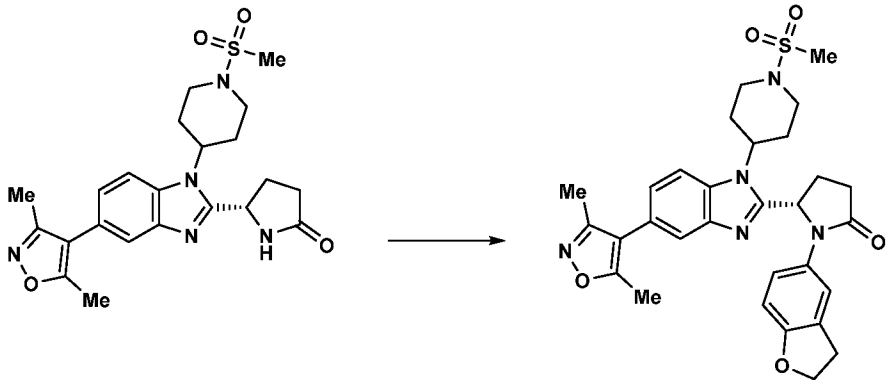


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (22.41 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метил сульфонил) пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (33.8 мг, 51%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.90 мин (способ 1), m/z 598 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (d, J = 2.6 Гц, 1H),

7.73 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.07 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m+s, 5H), 2.77 (dt, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m+s, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).

Пример 97: (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

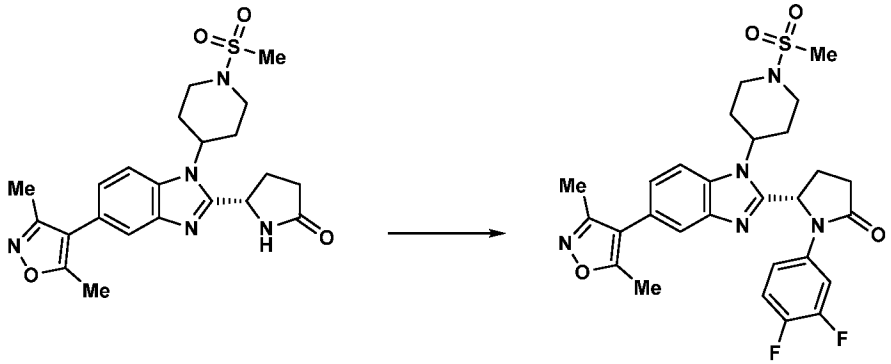


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновой кислоты (19.71 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор флэш-хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (32 мг, 50%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.75 мин (способ 1), m/z 576 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-

ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.70 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.94 (dd, J = 8.2, 2.7 Гц, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.77 (t, J = 14.9 Гц, 2H), 3.10 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.78 (dt, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m+s, 5H), 2.26 - 2.16 (m+s, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H).

Пример 98: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

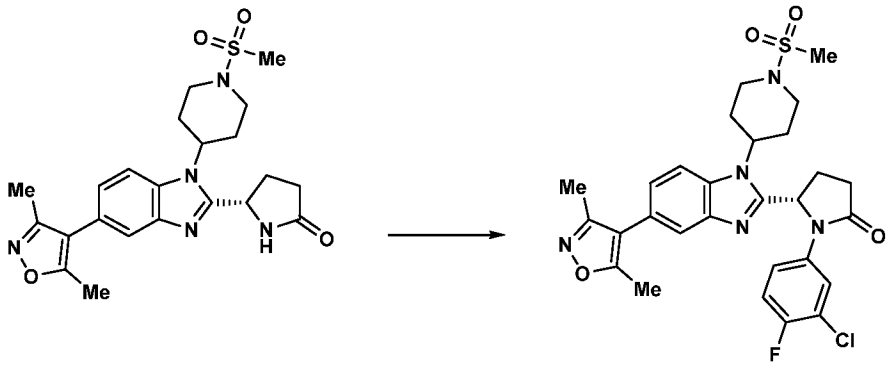


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (18.98 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (41.9 мг, 66%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 570 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4,

2.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (dt, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 8.2, 1.9 Гц, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 3.11 - 2.93 (m+s, 5H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H).

Пример 99: (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

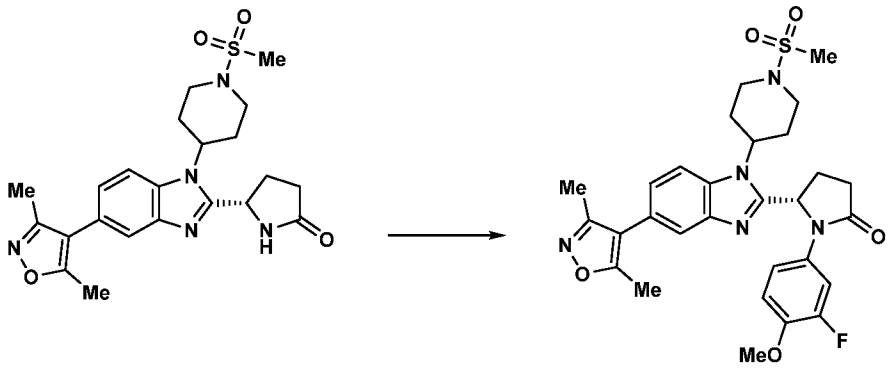


CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты (20.96 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (35.5 мг, 54%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.03 мин (способ 1), m/z 586 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 3.11 - 2.96

(m+s, 5H), 2.81 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H).

Пример 100: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

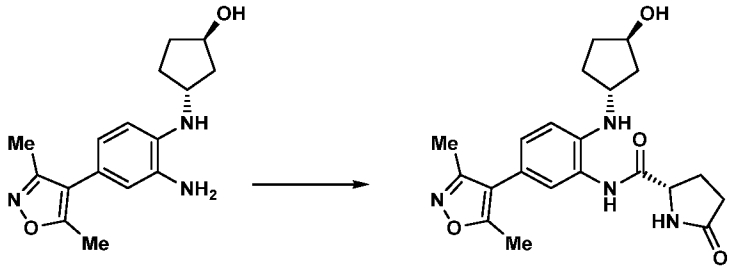
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль **промежуточного соединения E10** (50 мг, 0.109 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (20.43 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (36.4 мг, 55%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.85 мин (способ 1), m/z 582 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.03 (dd, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m+s, 5H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H).

Пример 101: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

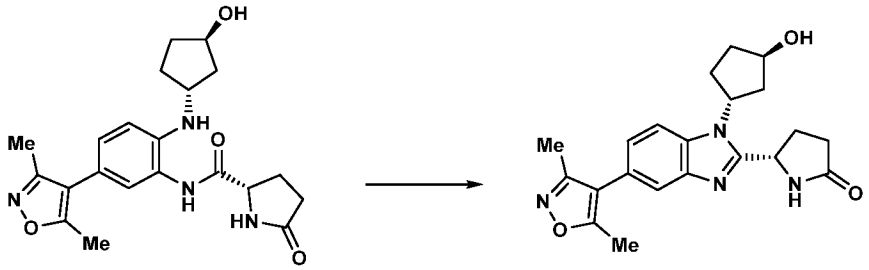
(S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточного соединения D11)



Раствор промежуточного соединения **C11** (450 мг, 1.566 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (222 мг, 1.723 ммоль), HATU (655 мг, 1.723 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (222 мг, 1.723 ммоль) и ТЭА (655 мкл, 4.70 ммоль) в ДМФА (121 мкл, 1.566 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водоц (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенную фиолетовую смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*R*,3*R*)-3-гидроксицикло пентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - **промежуточное соединение D11** (57 мг, 9%) в виде белого липкого твердого вещества; вр. уд. 1.31 мин (способ 1), m/z 399 (M+H)+ (электрораспыление+); Еще некоторое количество продукта получали из водного слоя путем концентрирования *под вакуумом*. Полученное твердое вещество промывали дихлорметаном (2 x 50 мл) и MeOH (50 мл). Органические вещества объединяли и концентрировали под вакуумом. Желтый остаток загружали на катионообменную смолу (SCX) (захват и высвобождение), в результате чего получали 659 мг желто-зеленого липкого твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией (12 г, Companion, ДХМ/10%MeOH в ДХМ от 100/0 до 0/100), в результате чего

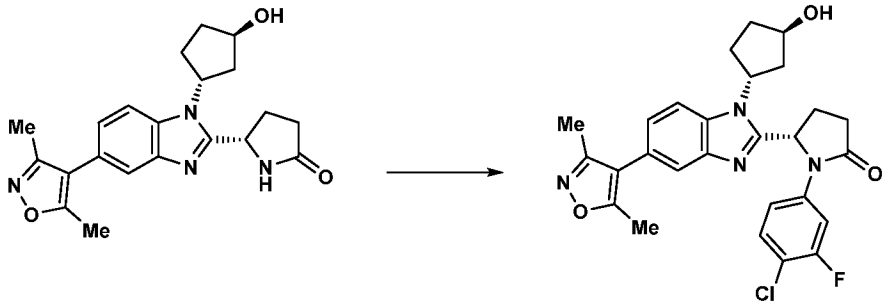
получали основную порцию (S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида – **промежуточного соединения D11** (334 мг, 0.830 ммоль, 53.0 % выход) выделяли в виде белого бесцветного стеклообразного веществ; вр. уд. 1.31 мин (способ 1), m/z 399 (M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E11)



(S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - **промежуточное соединение D11** (391 мг, 0.981 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3932 мкл, 68.7 ммоль) и перемешивали при 80 °C в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем снова растворяли в метаноле (20 мл). Добавляли твердый карбонат калия (1.5 г) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Суспензия плохо поддавалась фильтрации, поэтому ее концентрировали *под вакуумом*/пре-адсорбировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 5-15% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (140 мг, 36%) выделяли в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.13 мин (способ 1), m/z 381 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

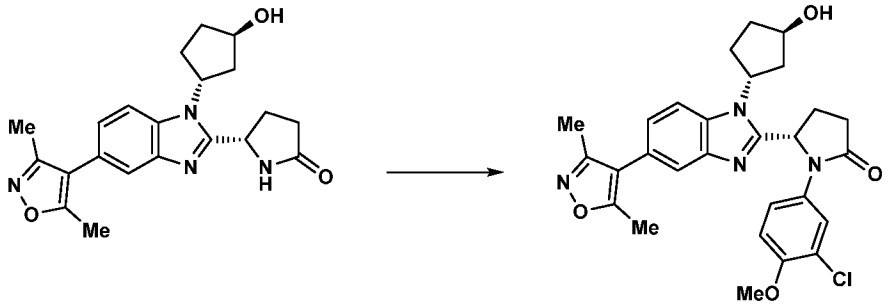


CuTMEDA (8.39 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.14 мкл, 0.127 ммоль), **промежуточного соединения E11** (46 мг, 0.121 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (23.19 мг, 0.133 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 чпри 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-5% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(46 мг, 42%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.97 мин (способ 1), m/z 508 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.81 (td, J = 12.1, 2.5 Гц, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (td, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 6.14 (dd, J = 37.6, 7.5 Гц, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 3.6, 1.5 Гц, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.19 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 3H), 1.76 (d, J = 9.5 Гц, 1H).

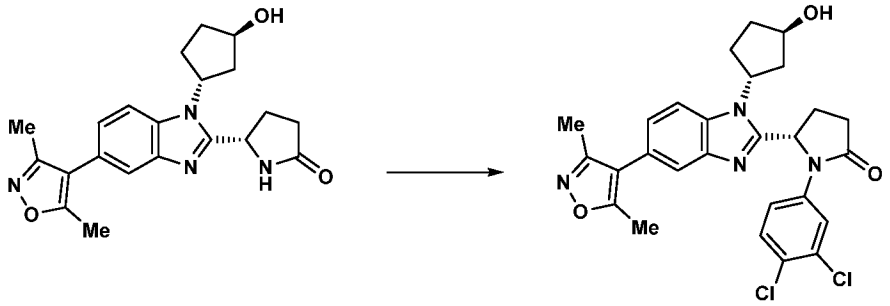
Пример 102: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.39 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (19.14 мкл, 0.127 ммоль), **промежуточного соединения E11** (46 мг, 0.121 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (24.79 мг, 0.133 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-5% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(26 мг, 41%)** в виде светло-желтого твердого вещества; вр. уд. 1.77 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 (dd, J = 20.7, 2.6 Гц, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 11.8, 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 3.0, 1.6 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.8 Гц, 1H), 6.04 (dd, J = 7.4, 7.7 Гц, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.88 (t, J = 3.2 Гц, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.76 (d, J = 0.7 Гц, 3H), 2.76 -2.55 (m, 1H), 2.37 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.30 -2.25 (m, 5H), 2.20 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 14.6, 7.2 Гц, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Гц, 1H).

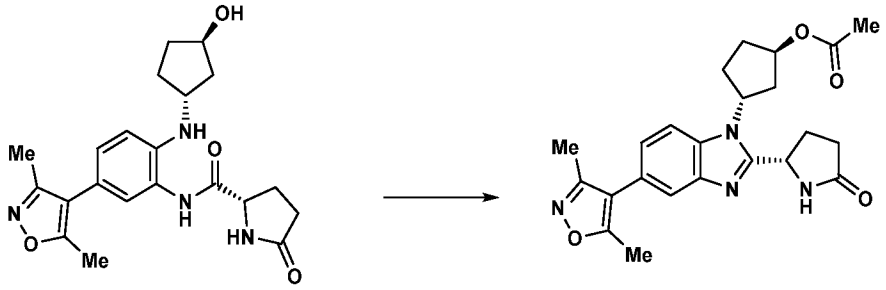
Пример 103: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (7.61 мг, 0.016 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (17.30 мкл, 0.115 ммоль), **промежуточного соединения E11** (50 мг, 0.109 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (18.98 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (3310 мкл, 63.4 ммоль) и ДХМ (1.5 мл) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (69.3 мг, 38%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.04 мин (способ 1), m/z 525 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.97 (dd, J = 19.0, 2.5 Гц, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (ddd, J = 14.9, 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.3, 2.8, 1.6 Гц, 1H), 6.17 (dd, J = 38.2, 7.2 Гц, 1H), 5.31 (h, J = 8.7 Гц, 1H), 4.90 (dd, J = 3.4, 1.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.21 (m+s, 5H), 2.19 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H).

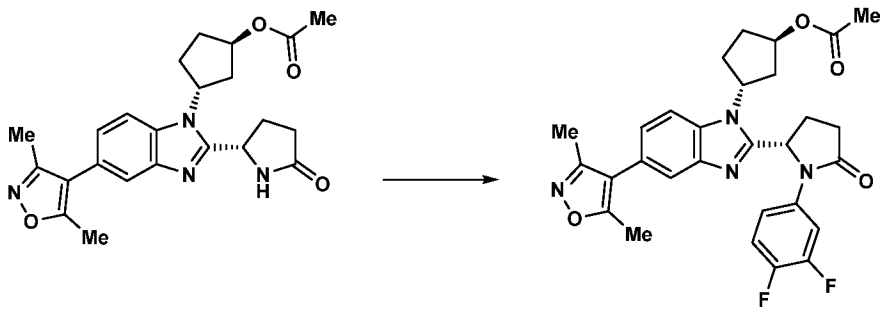
Пример 104: (1*R*,3*R*)-3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат

(1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат



Промежуточное соединение D11 (1.35 г, 3.39 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (24 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование). Фракции, содержащий (1R,3R)-3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетат, объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (1R,3R)-3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетат (354 мг, 26%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.37 mn (способ 1), m/z 423 (M+H)+ (электрораспыление+).

(1*R*,3*R*)-3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат

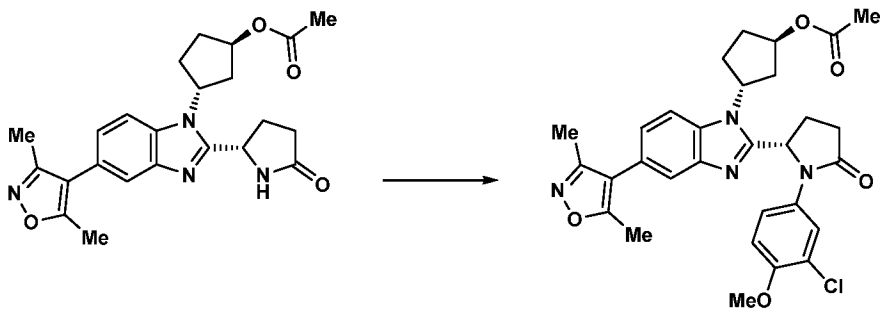


CuTMEDA (8.24 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.019 мл, 0.124 ммоль), (1R,3R)-3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((S)-5-оксопирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетата (50 мг, 0.118 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (20.56 мг, 0.130 ммоль) в ацетонитриле (3.585 мл, 68.6 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., смесь фильтровали, а затем офищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное

элюирование), в результате чего получали (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат (40 мг, 60%) в виде бесцветного стеклоподобного вещества; вр. уд. 2.12 мин (способ 1), m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 4.1 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 2.78 - 2.44 (m, 5H), 2.37 (d, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.20 (d, J = 1.5 Гц, 3H), 2.18 - 2.05 (m+d, 5H), 1.92 - 1.80 (m, 1H).

Пример 105: (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат

(1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетат

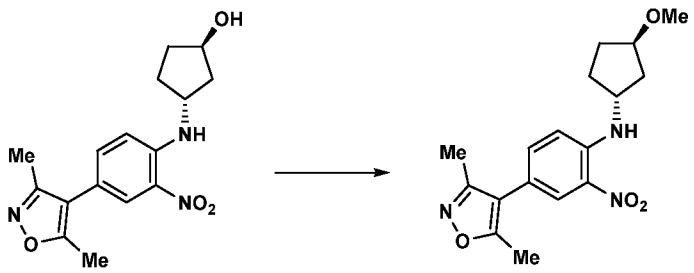


CuTMEDA (8.24 мг, 0.018 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (0.019 мл, 0.124 ммоль), (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклопентилацетата (50 мг, 0.118 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (24.27 мг, 0.130 ммоль) в ацетонитриле (3.58 мл, 68.6 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., смесь фильтровали, а затем очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетат (19.1 мг, 27% выход) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.06 мин (способ 1), m/z 563 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 (dd, J = 22.2, 2.6 Гц, 1H), 7.66

(dd, J = 8.5, 3.6 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 3.2, 1.6 Гц, 1H), 7.29 (ddd, J = 26.2, 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.1, 4.7 Гц, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.24 (h, J = 9.3 Гц, 1H), 3.76 (d, 3H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 3 H), 2.37 (d, J = 1.9 Гц, 3H), 2.26 - 2.09 (m+d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H).

Пример 106: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

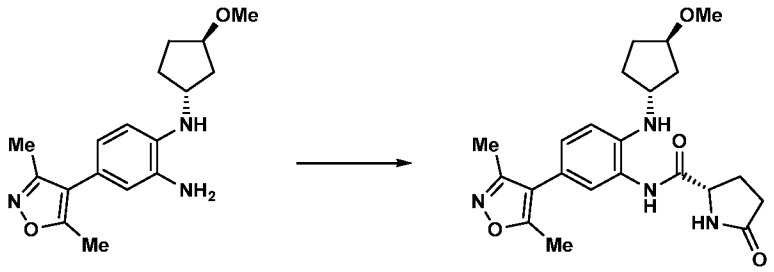
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-2-нитроанилин



транс-(1*r*,3*r*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанол (815 мг, 2.57 ммоль) растворяли в ТГФ (1.62E+04 мкл, 198 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C, затем добавляют 18-краун-6 (45.8 мг, 0.173 ммоль) в сухом ТГФ (0.1 мл), а затем NaH (60% в масле) (113 мг, 2.83 ммоль). После 15 мин перемешивания добавляют метилйодид (177 мкл, 2.83 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение ночи. Через 15ч добавляли NaH (40 мг) 0°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 1ч, а затем добавляли метилйодид (18 мкл) добавляли. 18-краун-6 (75 мг). Через 20 мин. добавляли дополнительное количество метилйодида (18 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем добавляли насыщенный водный хлорид аммония (10 мл), а затем - ДХМ (2 х 5 мл) через делительную воронку, органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали, выпаривали и концентрировали, в результате чего получали оранжевую липкую смолу, которую очищали флэш-хроматографией (24 г, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(*транс*-

(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-2-нитроанилин (481 мг, 55%) в виде красно-оранжевого стеклоподобного вещества; вр. уд. 2.36 мин (способ 1), m/z 332 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил) амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид

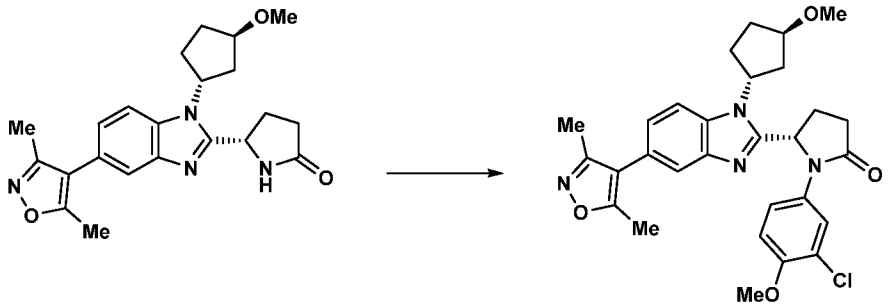


HATU (550 мг, 1.445 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)бензол-1,2-диамина (363 мг, 1.108 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (171 мг, 1.325 ммоль) и DIPEA (0.316 мл, 1.806 ммоль) в ДМФА (3.357 мл, 43.4 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенное масло розового цвета (693 мг). Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.42 г, 82%) в виде бесцветной пены; вр. уд. 1.58 мин (способ 1), m/z 413 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил) амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.42 г, 0.988 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3.96 мл, 69.1 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. Смесь концентрировали *под вакуумом*. Неочищенное коричневое масло очищали флэш-хроматографией (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), в результате чего выделяли (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (202 мг, 48%) в виде розовой пены; вр. уд. 1.38 мин (способ 1), m/z 395 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

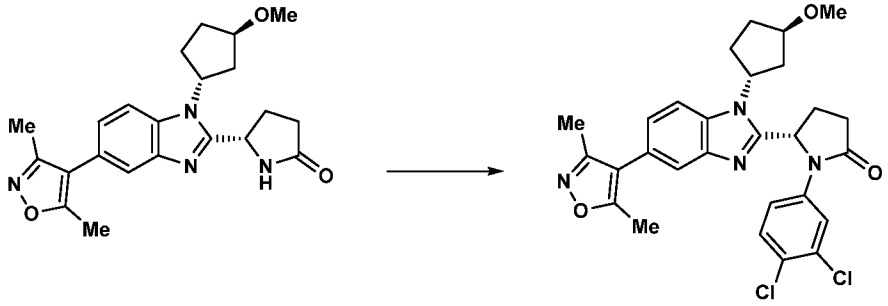


CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.127 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (26.0 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (3840 мкл, 73.5 ммоль) при перемешивании в течение 22 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (41 мг, 57%) в виде зеленоватого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин (способ 1), m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 (dd, J = 25.9, 2.6 Гц, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 15.8, 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.7 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 9.1, 3.3 Гц, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H),

3.76 (d, J = 1.5 Гц, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.6 Гц, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (d, J = 1.6 Гц, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 1H).

Пример 107: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

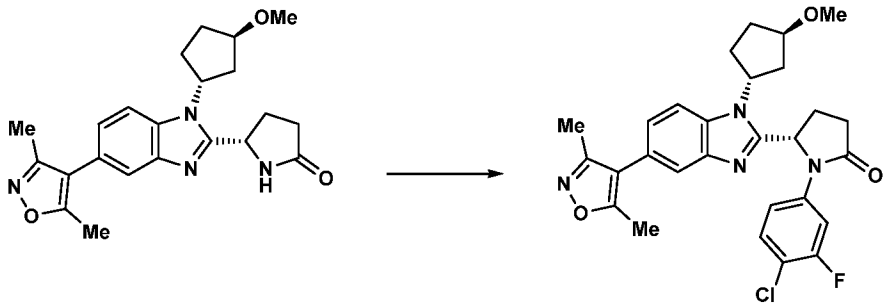
(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.127 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (26.6 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (3840 мкл, 73.5 ммоль) при перемешивании в течение 22 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (4 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метокси циклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (44 мг, 62%) в виде бежевой пены; вр. уд. 2.37 мин (способ 1), m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.98 (dd, J = 16.4, 2.6 Гц, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.9, 3.5 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J = 11.7, 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 25.2, 7.6 Гц, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.29 (d, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m+d, 6H), 2.27 - 2.11 (m+d, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H).

Пример 108: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

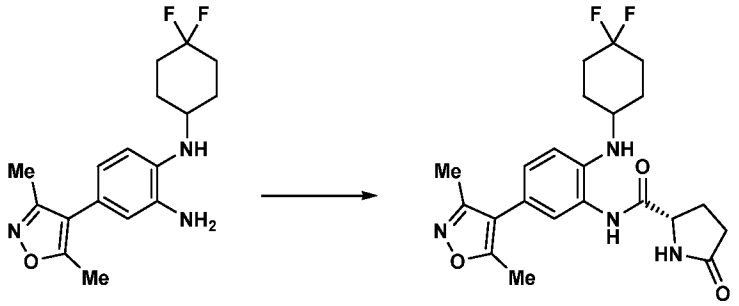
(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (8.83 мг, 0.019 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (20.06 мкл, 0.133 ммоль), (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.127 ммоль) и (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (24.31 мг, 0.139 ммоль) в ацетонитриле (3840 мкл, 73.5 ммоль) при перемешивании в течение 15 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор флэш-хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-метоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (47.8 мг, 68%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.25 мин (способ 1), m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.81 (ddd, J = 12.1, 7.6, 2.5 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 4.0 Гц, 1H), 7.60 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 7.51 (td, J = 8.8, 3.4 Гц, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (dt, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.17 (dd, J = 26.0, 7.8 Гц, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.29 (d, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m+d, 6H), 2.26 - 2.11 (m+d, 5H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H).

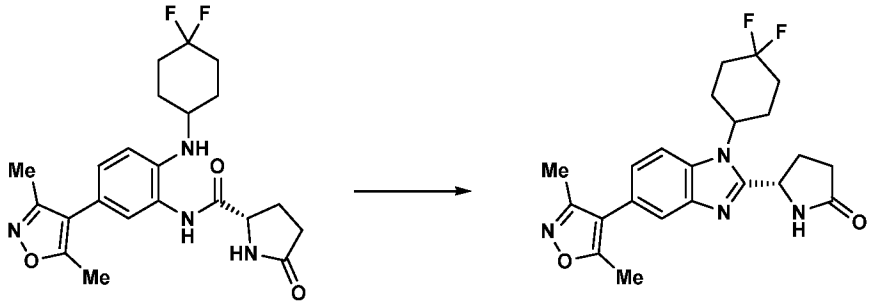
Пример 110: (S)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-N-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D12)



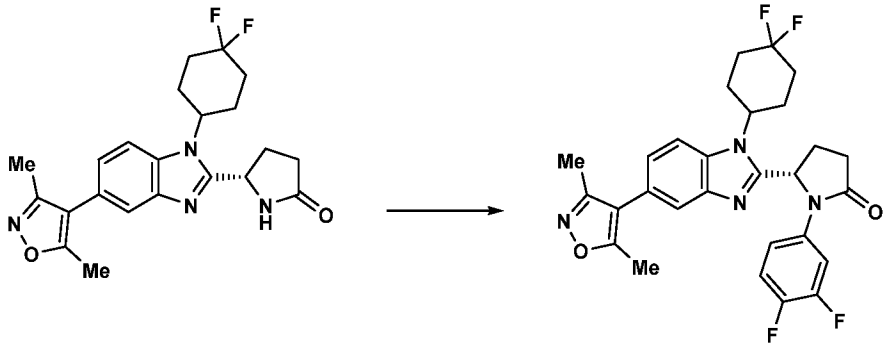
HATU (600 мг, 1.578 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ТЭА (0.25 мл, 1.794 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.936 ммоль) и **промежуточного соединения C12** (500 мг, 1.400 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали 20%-м солевым раствором (2 x 40 мл), затем насыщенным солевым раствором (40 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (S)-N-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (605 мг, 99%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.86 мин (способ 1), m/z 433 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E12)



Промежуточное соединение D12 (605 мг, 1.385 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (15 мл) в течение 2 ч. Основную часть растворителей удаляли при пониженном давлении, затем остаток (*приблизительно* 1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому 1 М водному раствору карбоната натрия (50 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 15-75% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **-промежуточное соединение E12** (420 мг, 72%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин (способ 1), m/z 415 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(2-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропан-2-ил)-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол

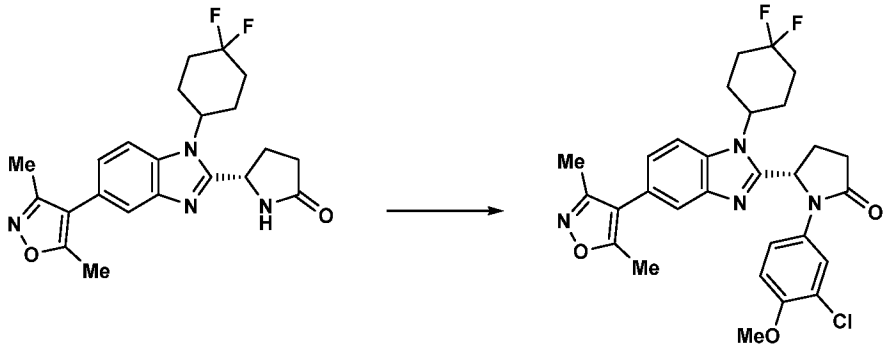


CuTMEDA (55 мг, 0.118 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору Промежуточного соединения **E12** (100 мг, 0.239 ммоль) в пиридине (3 мл), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (100 мг, 0.633 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), затем промывали водой (3 x 25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу

сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-25% ТГФ), затем растирали в диэтиловом эфире с получением (*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она (106 мг, 83%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.32 мин; m/z 527 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.84 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.7 Гц), 7.62 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.59 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.38 (1H, dt, J=10.5, 9.2 Гц), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.20 - 7.12 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=8.1 Гц), 4.81 (1H, s), 2.80 - 2.58 (2H, m), 2.60 - 2.52 (1H, m), 2.43 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 - 2.21 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.17 - 2.08 (1H, m), 2.07 - 1.98 (1H, m), 1.98 - 1.89 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 4.13 мин (5.65 мин минорная фракция) , ~90% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 111: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

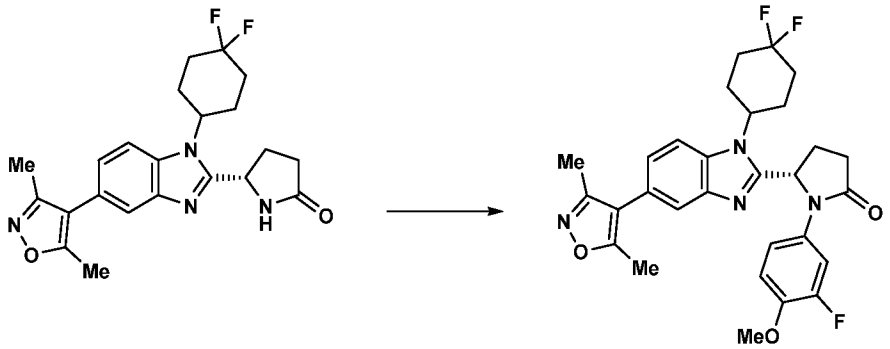


ДБУ (0.027 мл, 0.181 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E12** (50 мг, 0.121 ммоль) в MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. добавляли CuTMEDA (11.21 мг, 0.024 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую

кислоту (33.7 мг, 0.181 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (36 мг, 53%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.26 мин; m/z 555 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (1H, d, J=2.6 Гц), 7.63 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.57 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Гц), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.07 (1H, d, J=9.1 Гц), 6.08 - 5.98 (2H, m), 4.89 - 4.77 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.84 - 2.70 (1H, m), 2.70 - 2.58 (1H, m), 2.48 - 2.39 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.29 - 2.21 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 - 2.12 (1H, m), 2.04 - 1.93 (1H, m), 1.75 - 1.66 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 5.37 мин (7.89 минорная фракция),~90% энантиомерный избыток при 254 нм.

112: (*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

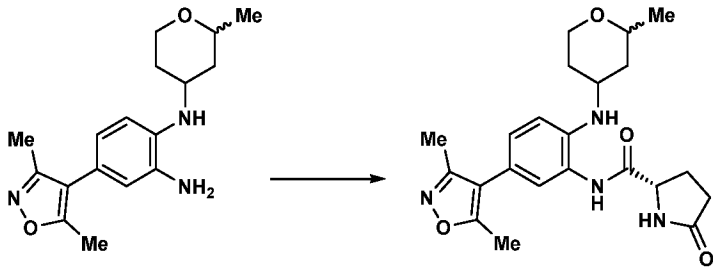


ДБУ (0.027 мл, 0.181 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E12** (50 мг, 0.121 ммоль) в MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10

мин. Добавляли CuTMEDA (11.21 мг, 0.024 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (30.8 мг, 0.181 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (44 мг, 67%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 2.20 мин; m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.65 - 7.54 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.14 - 7.05 (2H, m), 6.00 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Гц), 4.81 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.82 - 2.69 (1H, m), 2.70 - 2.57 (1H, m), 2.46 - 2.38 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.30 - 2.21 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 - 2.10 (2H, m), 2.05 - 1.92 (1H, m), 1.82 - 1.70 (1H, m). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 5.54 мин (7.90 мин минорная фракция),~90% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 113: (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

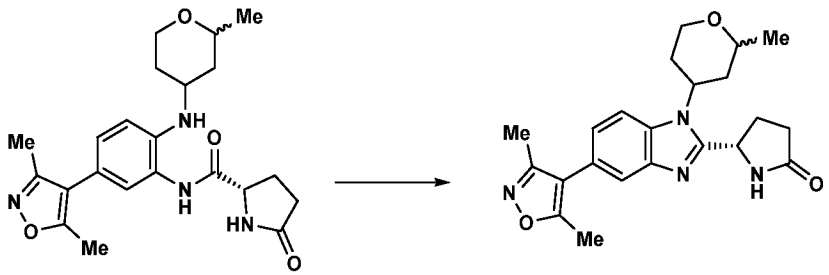
(2S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D13)



HATU (1.791 г, 4.71 ммоль) добавляли к раствору **промежуточного соединения C13** (1.45 г, 4.28 ммоль), (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.608 г, 4.71 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0.897 мл, 5.14 ммоль) в ДМФА (8 мл, 103 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

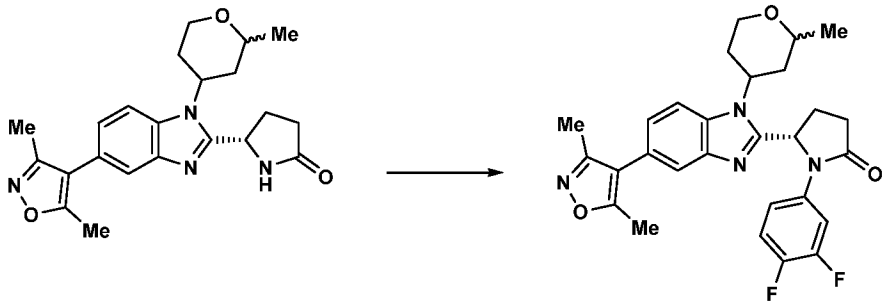
Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали 1М водным раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO3 (10 мл) и насыщенным солевым раствором (3 x 10 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, в результате чего получали коричневое масло, которое очищали флэш-хроматографией (40г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение D13** (1.63 г, 3.91 ммоль, 91%) в виде белой пены; вр. уд. 1.61 мин; m/z 413 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО), что согласуется со структурой продукта, в виде смеси диастереомеров (соотношение ~9:1) при чистоте >95%

(5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E13)



Промежуточное соединение D13 (1.60 г, 3.88 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (8.88 мл, 155 ммоль) в течение 20 ч. После охлаждения до к.т., смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли метанолом MeOH (30 мл) и добавляли твердый карбонат калия (1 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали на рассыпном силикагеле. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40г колонка, 0-10% (0.7 М Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метил тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он - **Промежуточное соединение E13** (970 мг, 63%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.36 мин; m/z 395 (M+H)+ (электрораспыление+).

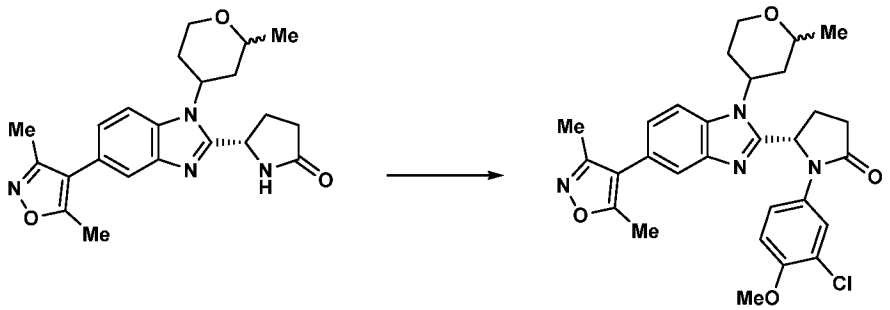
(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



ДБУ (0.042 мл, 0.279 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E13** (50 мг, 0.127 ммоль) в MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (11.77 мг, 0.025 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновая кислота (40.0 мг, 0.254 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (54 мг, 83%) в виде светло-розового твердого вещества; вр. уд. 2.03 мин; m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: ЯМР соответствует смеси 4 диастереомеров.

Пример 114: (5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

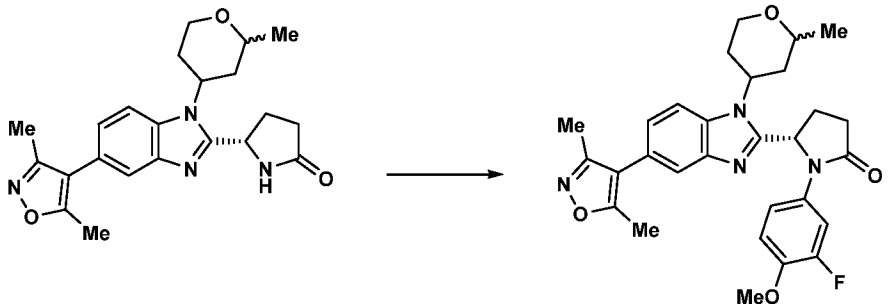
(5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



ДБУ (0.042 мл, 0.279 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E13** (50 мг, 0.127 ммоль) в MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (11.77 мг, 0.025 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли бороновую кислоту и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (5*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (48 мг, 0.089 ммоль, 70%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.98 мин; m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: ЯМР соответствует смеси 4 диастереоизомеров.

Пример 115: (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

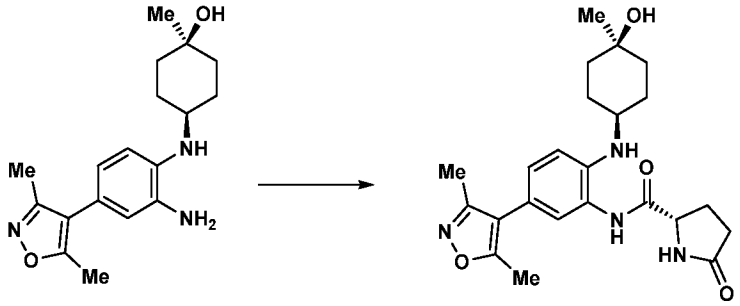


ДБУ (0.042 мл, 0.279 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **E13** (50 мг, 0.127 ммоль) в MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (11.77 мг, 0.025 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли (3-фтор-4-метоксифенил) бороновую кислоту (43.1 мг, 0.254 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем

неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (39 мг, 59%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин; m/z 519 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: ЯМР соответствует смеси 4 диастереоизомеров.

Пример 118: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

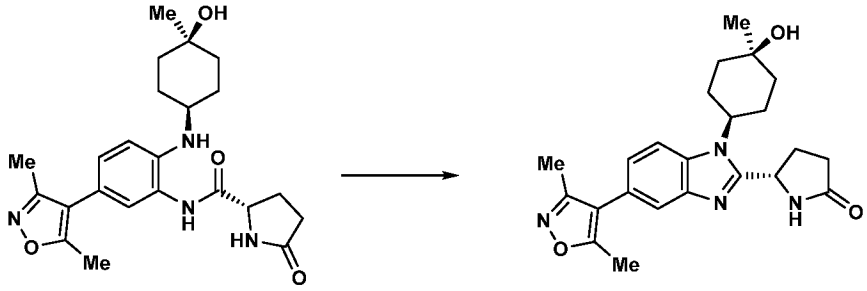
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил) амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D15)



HATU (750 мг, 1.972 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ТЭА (0.3 мл, 2.152 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.25 г, 1.936 ммоль) и **промежуточного соединения C15** (574 мг, 1.820 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 50-100% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид (773 мг, 95 %

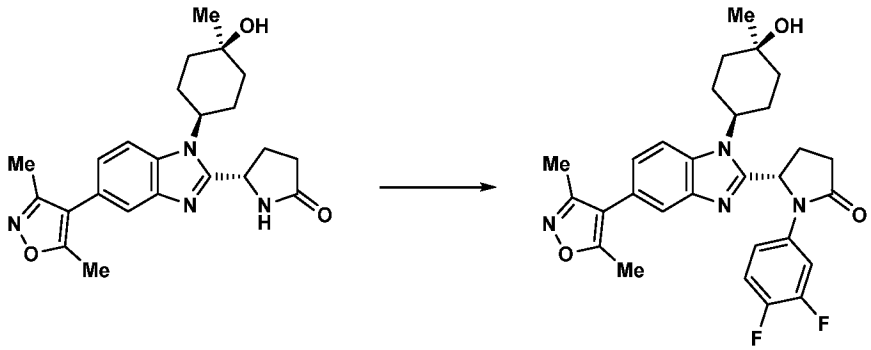
выход) в виде бледно-розового твердого вещества; вр. уд. 1.58 мин; m/z 427 (M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E15)



Промежуточное соединение D15 (750 мг, 1.758 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (15 мл) в течение 1.5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем смесь растворяли в дихлорметане (50 мл) и диэтиламине (6 мл) и концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 50-75% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире (15 мл), в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **Промежуточное соединение E15** (550 мг, 76%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.19 мин; m/z 409 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

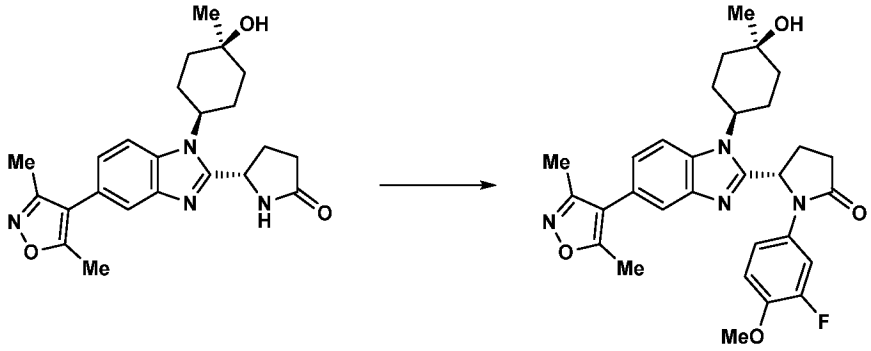


К перемешиваемой суспензии **промежуточного соединения E15** (70 мг, 0.171 ммоль) и ДБУ (28 мкл, 0.186 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль). Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (30 мг,

0.190 ммоль) и нагревали смесь до 70°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении , затем остаток растворяли в ТГФ, фильтровали и адсорбировали на рассыпном силикагеле. Очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метил циклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (47 мг, 52.2 % выход) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.92 мин; m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.83 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 10.7, 9.2 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 8.1, 2.0 Гц, 1H), 4.52 (tt, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 6H), 1.23 (s, 3H).

Пример 119: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

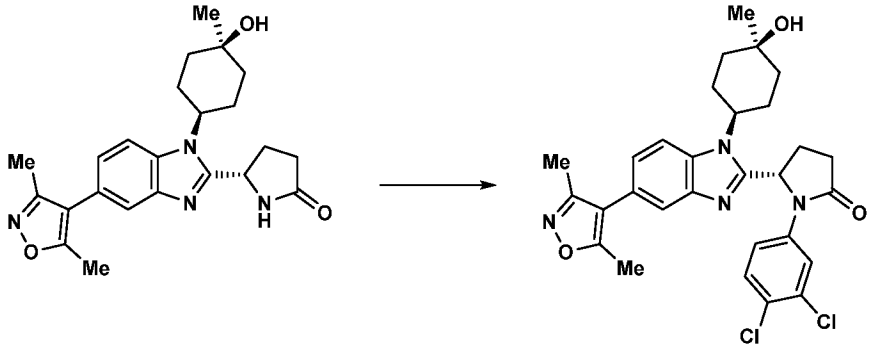


Промежуточное соединения E15 (70 мг, 0.170 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.177 ммоль), CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и ДБУ (26 мкл, 0.172 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 5-50% ТГФ/ДХМ), затем

растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил) пирролидин-2-он (43 мг, 47%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин; m/z 533 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.3 Гц, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.01 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

Пример 120: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

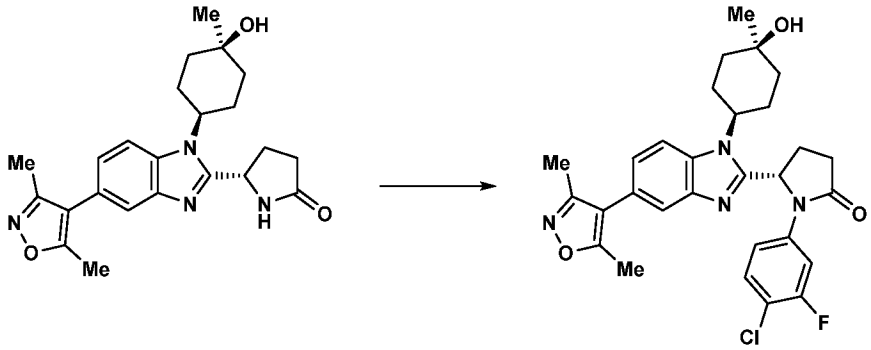


Смесь промежуточного соединения **E15** (70 мг, 0.170 ммоль), (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (35 мг, 0.183 ммоль), CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и ДБУ (26 мкл, 0.172 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 5-50% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил) пирролидин-2-он (49 мг, 50%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.14 мин; m/z 553 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.99 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.76 (d, J =

8.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.84 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.51 (m, 6H), 1.24 (s, 3H).

Пример 121: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

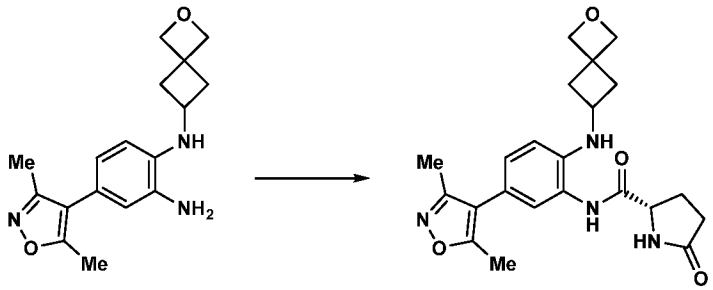
(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Смесь промежуточного соединения **E15** (70 мг, 0.170 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)бороновая кислота (32 мг, 0.184 ммоль), CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль) и ДБУ (26 мкл, 0.172 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 5-50% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали ((*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (38 мг, 40%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.06 мин; m/z 537 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.84 (dd, J = 12.1, 2.4 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 6H), 1.24 (s, 3H).

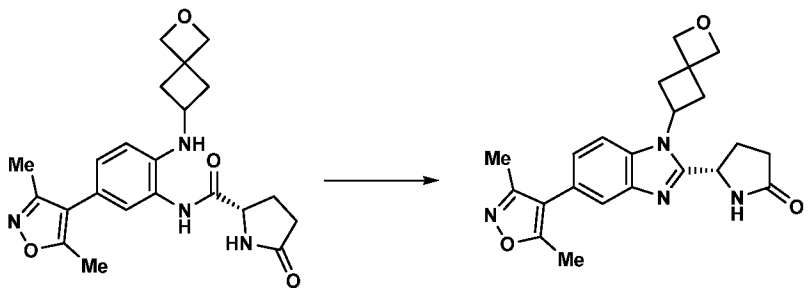
Пример 122: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-*N*-(2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-иламино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение D16)



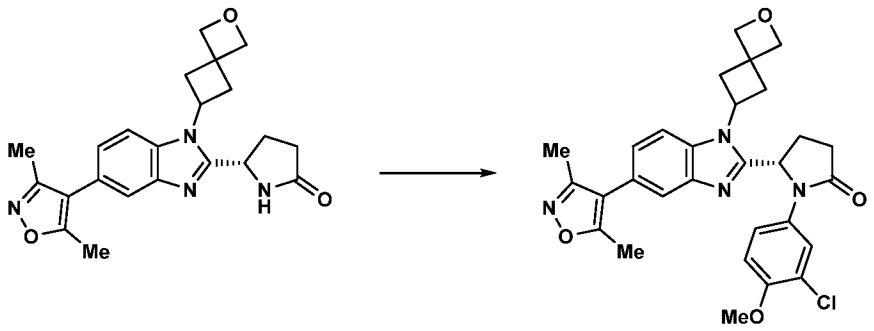
Раствор промежуточного соединения **C16** (1.47 г, 4.91 ммоль), 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-третраметилизоурония гексафторфосфата (V) (2.054 г, 5.40 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.697 г, 5.40 ммоль) и ТЭА (2.053 мл, 14.73 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали фиолетовое масло. **Промежуточное соединение D16** (1.6 г, 3.04 ммоль) использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки; вр. уд. 1.53 мин; m/z 411(M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение E16)



Промежуточное соединение D16 растворяли в уксусной кислоте (6 мл) и перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (24г силикагеля, 0-10% метанола в ДХМ, градиентное элюирование). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный **(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо [*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он Промежуточное соединение E16 (приблизительно 206 мг, 13%);** вр. уд. 1.53 мин; m/z 411(M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро [3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

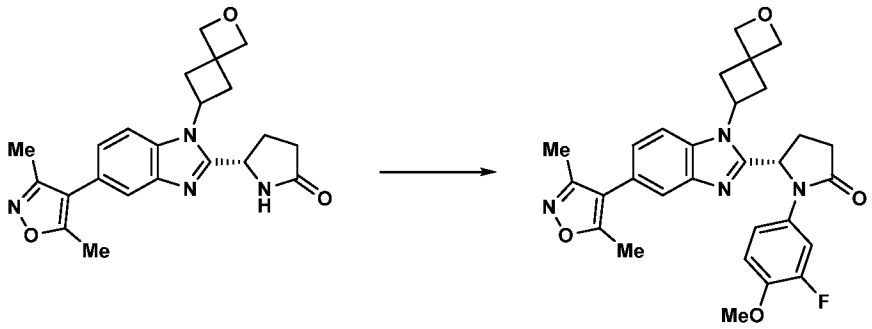


CuTMEDA (17.75 мг, 0.038 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (40.3 мкл, 0.268 ммоль), **промежуточного соединения E16** (100 мг, 0.255 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислотф (52.2 мг, 0.280 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (53 мг, 38%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин; m/z 533 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 5.91 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.09 (p, J = 8.9 Гц, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (s,

3H), 3.03 (t, J = 10.1 Гц, 2H), 2.91 – 2.51 (m, 3H), 2.51 -2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H).

Пример 123: (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

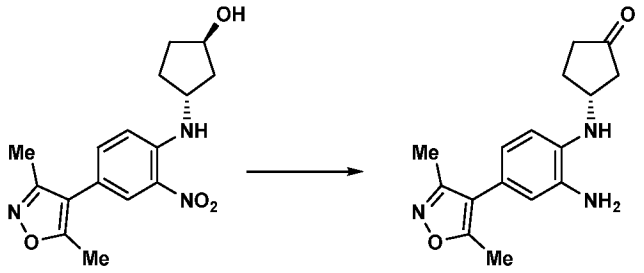
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он



CuTMEDA (17.75 мг, 0.038 ммоль) добавляли к раствору ДБУ (40.3 мкл, 0.268 ммоль), **промежуточного соединения E16** (100 мг, 0.255 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (47.6 мг, 0.280 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании в течение 18 ч при 40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в минимальном количестве ДХМ, пропускали раствор через шприцевой фильтр, а затем очищали раствор хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (43 мг, 32%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.84 мин; m/z 517 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.70 (dd, J = 8.5, 0.7 Гц, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 4.6, 2.0 Гц, 2H), 5.87 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 5.08 (p, J = 8.9 Гц, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (q, J = 9.8 Гц, 2H), 2.92 – 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H).

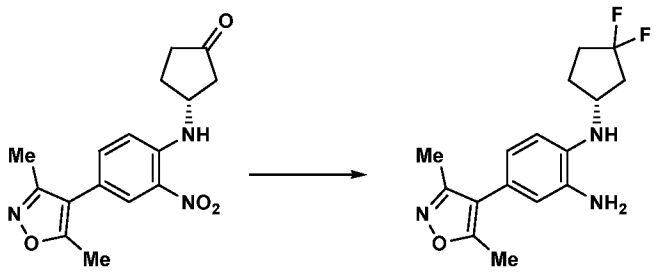
Пример 141: (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

(*R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанон



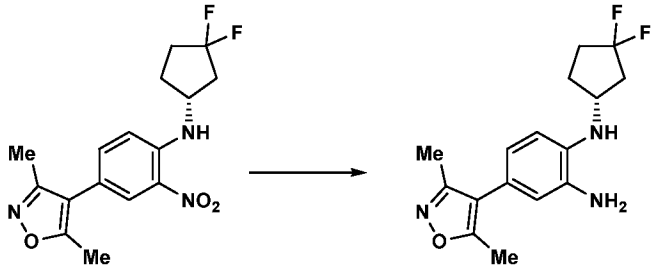
Перемешиваемый раствор ДМСО(101 мкл, 1.418 ммоль) в ДХМ (1703 мкл, 26.5 ммоль) при -78 ºС обрабатывали оксалилхлоридом по каплям (124 мкл, 1.418 ммоль). Через 15 мин при -78 ºС, медленно добавляли раствор (1*R*,3*R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанола (300 мг, 0.945 ммоль) в ДХМ (1 мл). Через 45 мин при -78 ºС, медленно добавляли DIPEA (826 мкл, 4.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70 °С в течение 20 ч, затем нейтрализовали при помощи $NaHCO_3$ (20 мл) и разбавляли в ДХМ (10 мл), затем разделяли путем пропускания через PhaseSep©, промывая дополнительным количеством ДХМ. Раствор концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали оранжево-красное неочищенное твердое вещество (0.378 г), которое очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г, ДХМ/AcOEt: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали (*R*)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанон (0.264 г, 86%) в виде липкого оранжевого масла; вр. уд. 2.00 мин; m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-*N*-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин



DAST (3.51 мл, 9.51 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому, охлажденному (0°C) раствору (R)-3-((4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)циклопентанона (1.0 г, 3.17 ммоль) в ДХЭ (9.99 мл, 127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. а течение выходных, а затем в течение еще 20 ч. Реакцию гасили в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (100 мл) (выделялся газ), фазы разделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 150 мл), объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали через PhaseSep© и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали темно-коричневое неочищенное масло, которое очищали при помощи хроматографической колонки (24 г, ДХМ 100%), в результате чего получали (*R*)-*N*-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (0.87 г, 80%) выделяли в виде красного масла; вр. уд. 2.44 мин; m/z 338 (M+H)+ (электрораспыление+).

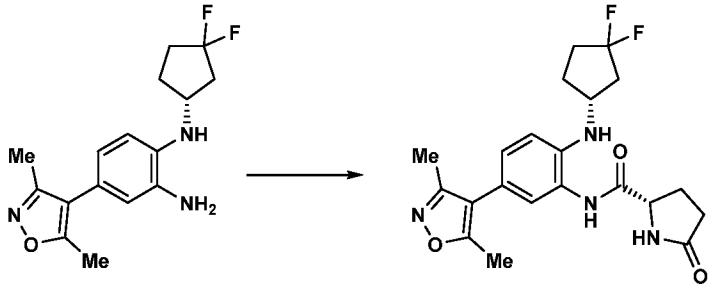
(*R*)-*N*^{1}-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин



Дитионит натрия (5.52 г, 26.8 ммоль) добавляли к смеси (*R*)-*N*-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилина (0.903 г, 2.68 ммоль), концентрированного аммиака (2.085 мл, 53.5 ммоль), воды (8.10 мл, 450 ммоль) и ТГФ (10.09 мл, 123 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После 15 ч перемешивания реакционную смесь фильтровали, чтобы удалить белое твердое вещество. Твердое вещество промывали этилацетатом (AcOEt, 100 мл). Слои разделяли, затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали неочищенный материал в виде коричневого твердого вещества, которое растворяли в AcOEt (50 мл), промывали водным раствором NaOH (1M; 10 мл) и

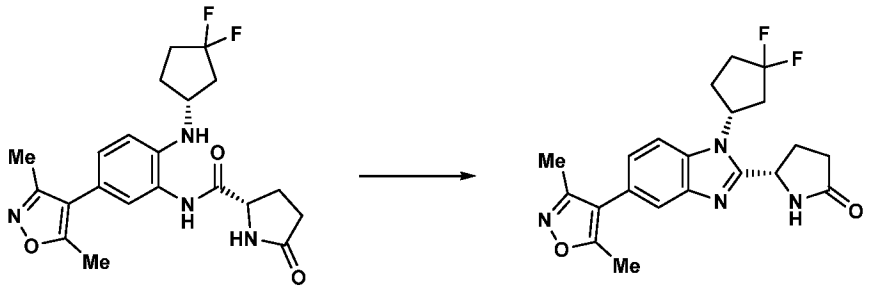
солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, в результате чего получали бежевую пену, которую растворяли в ДХМ и загружали на твердофазный катионообменник. Захват (промывка метанолом - MeOH) и высвобождение с применением 1% NH3 в MeOH давали (*R*)-N^1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (0.685 г, 79%) выделяли в виде коричневого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.88 мин; m/z 308 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-дифторциклопентил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид



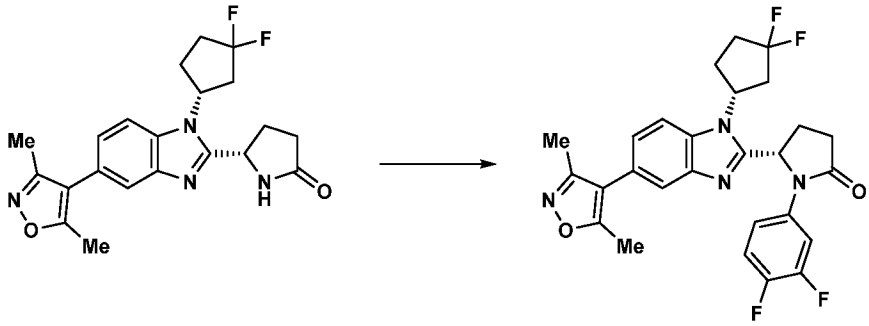
DIPEA (0.973 мл, 5.57 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-N^1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина (0.685 г, 2.229 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.317 г, 2.452 ммоль) и HATU (1.102 г, 2.90 ммоль) в ДМФА (7.42 мл, 96 ммоль). Коричневый раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Водные экстракты экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл), органические вещества объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали неочищенную смесь. Неочищенный материал сушили на силикагеле и очищали при помощи хроматографической колонки (24 г, ДХМ/AcOEt: от 100/0 до 100/100), в результате чего получали (*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-дифторциклопентил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.7 г, 72%) выделяли в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин; m/z 419 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



(*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-дифторциклопентил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксо пирролидин-2-карбоксамид (0.7 г, 1.673 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (6.70 мл, 117 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., хранили в холодной комнате в течение выходных и концентрировали реакционную смесь *под вакуумом*. Неочищенное коричневое масло очищали флэш-хроматографией (12 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), затем фиксировали на твердой катионообменной смоле и высвобождали, в результате чего получали коричневое масло (530 мг), которое очищали при помощи хроматографической колонки (12 г, AcOEt/MeOH: от 100/0 до 95/5), в результате чего получали (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (0.267 г, 38%) выделяли в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.65 мин; m/z 401 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

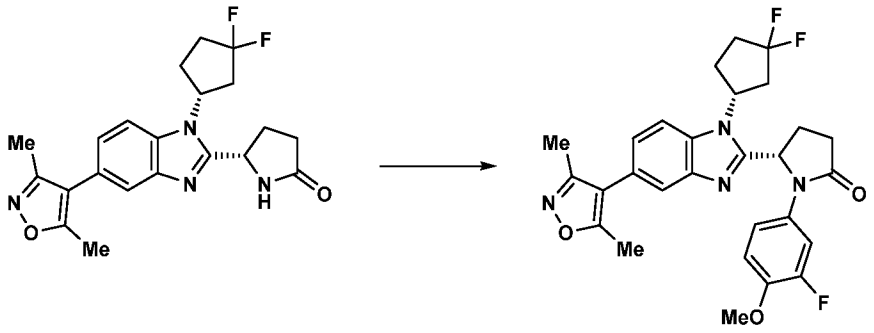


CuTMEDA (29.0 мг, 0.062 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-

бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.125 ммоль) в пиридине (1.50 мл, 18.61 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (52.3 мг, 0.331 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи при той же температуре. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (3 x 10 мл). Затем органическую фазу фильтровали при помощи картриджа для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в ДХМ, очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% (10% MeOH в ДХМ) в ДХМ, градиентное элюирование). После концентрирования объединенных фракций добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и концентрировали суспензию под вакуумом, в результате чего получали ((*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифтор фенил)пирролидин-2-он (51 мг, 78%) в виде белой пены; вр. уд. 2.33 мин; m/z 513 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.09 (td, J = 8.2 Гц, 1H), 5.39 (p, J = 9.1 Гц, 1H), 2.88 - 2.44 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).

Пример 142: (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

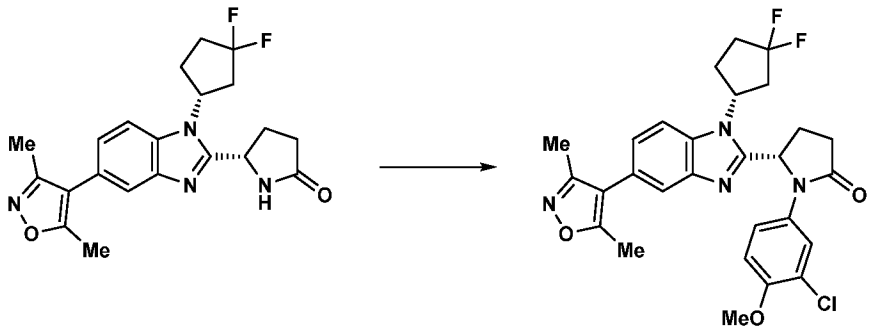


CuTMEDA (29.0 мг, 0.062 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-

бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-онf (50 мг, 0.125 ммоль) в пиридине (1.505 мл, 18.61 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (56.2 мг, 0.331 ммоль) добавляли, затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (3 x 10 мл). Затем органическую фильтровали при помощи картриджа для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в ДХМ, очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% (10% MeOH в ДХМ) в ДХМ, градиентное элюирование). После концентрирования объединенных фракций д добавляли иэтиловый эфир (10 мл) и концентрировали суспензию под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифтор циклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метокси фенил)пирролидин-2-он (53 мг, 79%) в виде желтоватой пены; вр. уд. 2.21 мин; m/z 525 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 8.5, 1.9 Гц, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.03 (td, J = 7.6 Гц, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 - 2.42 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H).

Пример 143: (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

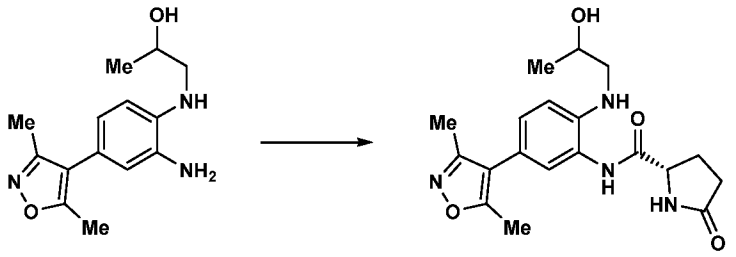


CuTMEDA (29.0 мг, 0.062 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*S*)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.125 ммоль) в пиридине (1.50

мл, 18.61 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (61.7 мг, 0.331 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (3 x 10 мл). Затем органическую фазу фильтровали через картридж PhaseSep и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в ДХМ очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-10% (10% MeOH в ДХМ) в ДХМ, градиентное элюирование). После концентрирования объединенных фракций, добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и концентрировали суспензию *под вакуумом*, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-((*R*)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (52 мг, 75%) в виде белой пены; вр. уд. 2.28 мин; m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (dd, J = 3.9, 2.6 Гц, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.9 Гц, 1H), 6.06 (td, J = 8.6 Гц, 1H), 5.42 (q, J = 9.2 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.82 - 2.40 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H).

Пример 144: (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он и **Пример 145:** (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

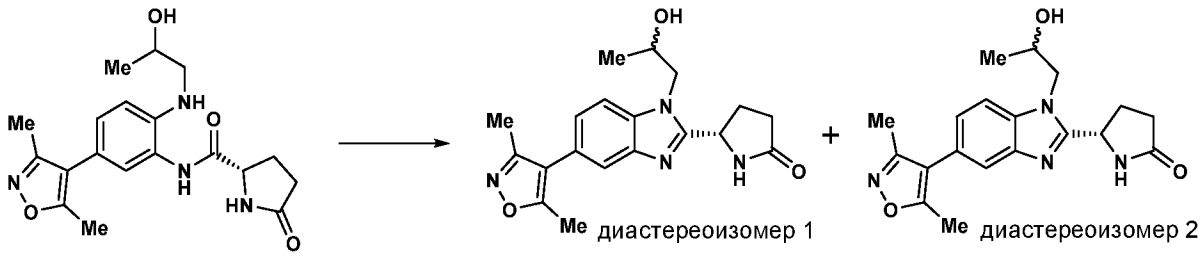
(2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-гидроксипропил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



ТЭА (2.88 мл, 20.66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **C19** (1.8 г, 6.89 ммоль), (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.978 г, 7.58 ммоль) и HATU (2.88 г, 7.58 ммоль) в ДМФА (15 мл, 194 ммоль), затем

перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Большую часть ДМФА удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (24 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-гидроксипропил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (1.94 г, 68%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 0.79 мин; m/z 373 (M+H)+ (электрораспыление+).

(5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (2 отдельных диастереоизомера, стереохимия спирта неизвестна)

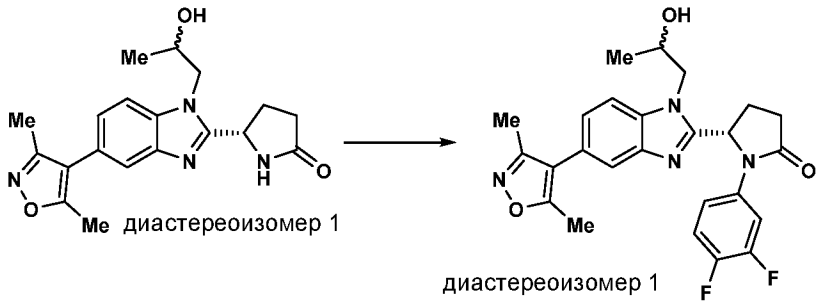


(2*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-гидроксипропил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (1.94 г, 5.21 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (11.93 мл, 208 ммоль) в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (40 г колонка, 0-10% (0.7 М Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он - **Диастереоизомер 1** (666 мг, 36%) и (5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидрокси пропил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он -**диастереоизомер 2** (671 мг, 34% выход) в виде коричневых твердых веществ (абсолютная стереохимия спирта неизвестна).

Диастереоизомер 1: вр. уд. 0.74 мин; m/z 355 (M+H)+ (электрораспыление+);

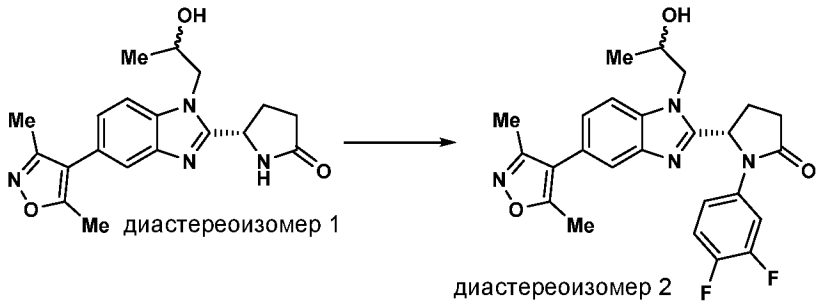
Диастереоизомер 2 вр. уд. 0.68 мин; m/z 355 (M+H)+ (электрораспыление+).

(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(Диастереоизомер 1)**



ДБУ (0.085 мл, 0.564 ммоль) добавляли к раствору (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она **-диастереоизомера 1** (100 мг, 0.282 ммоль) в MeCN (2.5 мл, 47.9 ммоль), ДХМ (0.25 мл, 3.89 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (13.10 мг, 0.028 ммоль), перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (49.0 мг, 0.310 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (49.0 мг, 0.310 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (49.0 мг, 0.310 ммоль) и перемешивали смесь в течение ещё 5 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(диастереоизомер 1)** (40 мг, 30%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.82 мин; m/z 467 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.86 (1H, ddd, J=13.6, 7.4, 2.7 Гц), 7.68 (1H, d, J=8.3 Гц), 7.57 (1H, d, J=1.5 Гц), 7.49 (1H, d, J=8.9 Гц), 7.37 - 7.23 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Гц), 5.95 (1H, d, J=7.0 Гц), 5.28 (1H, d, J=4.1 Гц), 4.46 - 4.27 (1H, m), 4.17 - 3.98 (2H, m), 2.75 - 2.56 (3H, m), 2.57 - 2.53 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=5.5 Гц). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.95 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(диастереоизомер 2)**

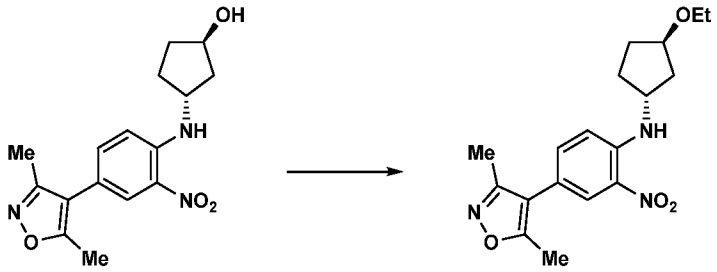


ДБУ (0.085 мл, 0.564 ммоль) добавляли к раствору (5*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она - **диастереоизомера 2** (100 мг, 0.282 ммоль) в MeCN (2.5 мл, 47.9 ммоль), ДХМ (0.25 мл, 3.89 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (13.10 мг, 0.028 ммоль), смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (49.0 мг, 0.310 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35 °C в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество CuTMEDA (13.10 мг, 0.028 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (49.0 мг, 0.310 ммоль) и перемешивали смесь в течение ещё 5 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 0-4% MeOH/ДХМ, затем - 4г колонка, 100% EtOAc), в результате чего получали (5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(диастереоизомер 2)** (22 мг , 16%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 1.81 мин; m/z 467 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.5 Гц), 7.66 (1H, dd, J=8.4, 0.7 Гц), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Гц), 7.41 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Гц), 5.96 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Гц), 5.20 (1H, d, J=4.5 Гц), 4.35 - 4.21 (2H, m), 4.13 - 3.97 (1H, m), 2.83 - 2.72 (1H, m), 2.63 - 2.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.28 - 2.20 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.22 (3H, d, J=6.3 Гц); хиральная ВЭЖХ (Лаб. 1 Зона 4, Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 6.39 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Общий путь B: конвергентный подход к получению аналогов γ-лактамов из *N*-арилпироглютаминовой кислоты

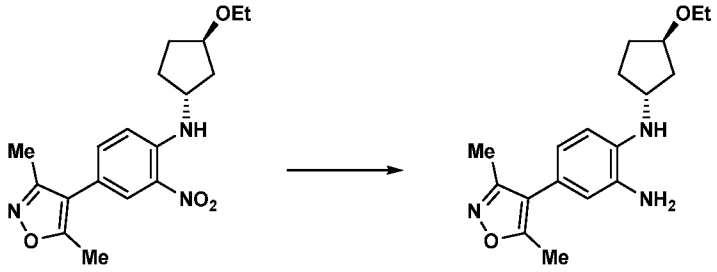
Пример 109 (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(транс-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-2-нитроанилин



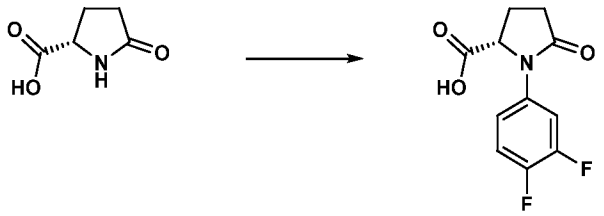
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-транс-((1r,3r)-3-этоксициклопентил)-2-нитроанилин (0.417 г, 1.159 ммоль, 73.6 % выход) растворяют в сухом ТГФ (9.94 мл, 121 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли 18-краун-6 (0.458 г, 1.733 ммоль) в сухом ТГФ (9.94 мл, 121 ммоль), а затем NaH (0.069 г, 1.733 ммоль). После 15 мин перемешивания добавляют этилиодид (0.140 мл, 1.733 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем добавляли насыщенный хлорид аммония (10 мл), а затем ДХМ (2 x 5 мл), смесь встряхивают в делительной воронке. Затем органический слой фильтровали через картридж PhaseSep©, затем концентрировали, в результате чего получали оранжевое масло, которое очищали флэш-хроматографией (24 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-*транс*-((1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-2-нитроанилин (0.417 г, 74% выход) выделяли в виде оранжевого масла; вр. уд. 2.58 мин (способ 1), m/z 346 (M+H)+ (электрораспыление+).

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)бензол-1,2-диамин



4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(транс-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-2-нитроанилин (0.417 г, 1.207 ммоль) и концентрированный аммиак (0.752 мл, 19.32 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 23 мл), затем добавляли дитионит натрия (2.488 г, 12.07 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)бензол-1,2-диамин (0.31 г, 80%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.64 мин (способ 1), m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

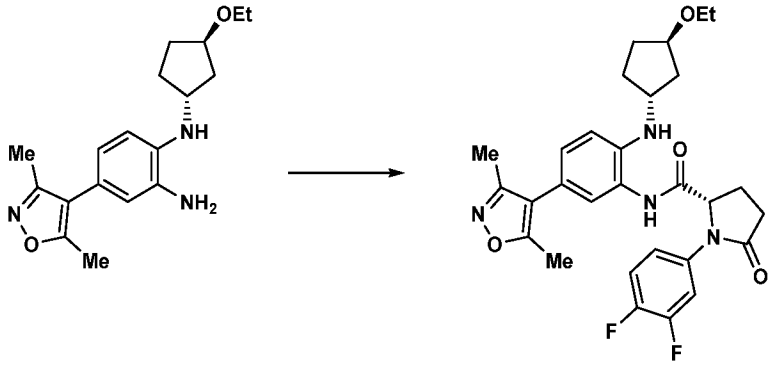
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота



ДБУ (2.4 мл, 15.92 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (1.0 г, 7.75 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), затем перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли CuTMEDA (100 мг, 0.215 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ещё 10 минут. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (1.25 г, 7.92 ммоль), затем смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. Добавляли CuTMEDA (100 мг, 0.215 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ещё 18 ч (Реакция A). Затем ДБУ (20 мл, 133 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (8.0 г, 62.0 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), затем перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли CuTMEDA (1.5 г, 3.23 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ещё 10 минут.

Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (10.0 г, 63.3 ммоль), затем смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч (Реакция B). Смесь Реакции A объединяли с Реакцией B, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 200 мл). Водный слой обрабатывали 1 M водным раствором гидрохлорида (200 мл, 200 ммоль), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические фазы концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали силикагелевой фильтр-пробке, используя для элюирования EtOAc/дихлорметан (0-100%), в результате чего получали, после длительного выпаривания в ороторном испарителе, (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (2.8 г, 16%) в виде бледно-желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 1.41 мин (способ 1), m/z 242 (M+H)+ (электрораспыление+).

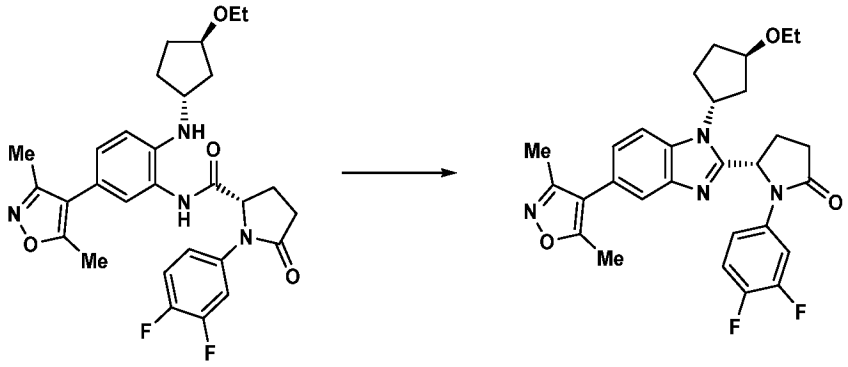
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этокси циклопентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



DIPEA (0.208 мл, 1.189 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)бензол-1,2-диамина (0.15 г, 0.476 ммоль), (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (0.126 г, 0.523 ммоль) и HATU (0.235 г, 0.618 ммоль) в ДМФА (1.583 мл, 20.45 ммоль). Коричневый раствор перемешивали при к.т. в течение 3ч, затем смесь разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали неочищенное коричневое масло (340 мг), которое очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1R,3R)-3-

этоксициклопентил)амино) фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.238 г, 91%) получали в виде бесцветной пены; вр. уд. 2.24 мин (способ 1), m/z 539 (M+H)+ (электрораспыление+).

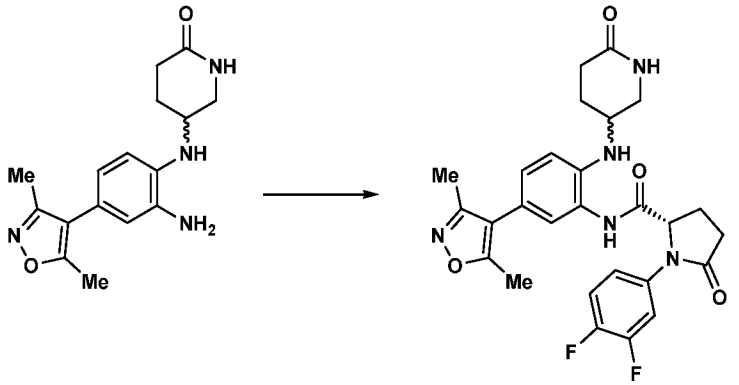
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*транс*-(1*r*,3*r*)-3-этоксицикло пентил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (0.238 г, 0.442 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1.771 мл, 30.9 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Через 15 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали коричневое масло, которое очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10). Содержащие целевой продукт фракции с примесями объединяли (150 мг) и снова очищали на 12 г колонке с применением тех же условий, которые использовали с другой системой растворителей (12 г, ДХМ/AcOEt: от 100/0 до 0/100), в результате чего получали коричневое твердое вещество (69 мг). Финальная очистка флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/AcOEt: от 100/0 до 0/100) давала (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,3r)-3-этоксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (14 мг, 6%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.25 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.80 (tdd, J = 13.7, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.20 - 6.04 (dd, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.79 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 5H), 2.26 - 2.02 (m, 7H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

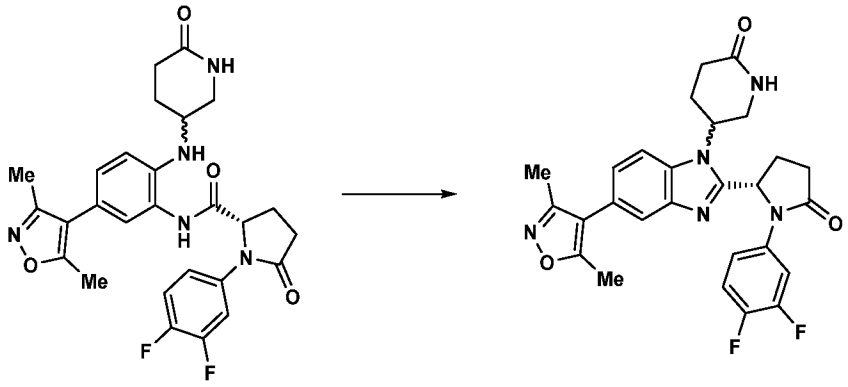
Пример 116: 5-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пиперидин-2-он

(2S)-1-(3,4-дифторфенил)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-оксопиперидин-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение **D14**)



DIPEA (288 мкл, 1.649 ммоль) добавляли к раствору 4-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2-она (198 мг, 0.660 ммоль), (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (175 мг, 0.726 ммоль) и HATU (326 мг, 0.857 ммоль) в ДМФА (2196 мкл, 28.4 ммоль). Зеленый раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Затем органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали неочищенное масло. Очистка флэш-хроматографией на устройстве Companion (12 г, 0-10% MeOH/ДХМ) давала (2*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((2-оксопиперидин-4-ил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид - **Промежуточное соединение D14** (0.356 г, 93%) в виде бесцветного масла; вр. уд. 1.68 мин (способ 1), m/z 524 (M+H)+ (электрораспыление+).

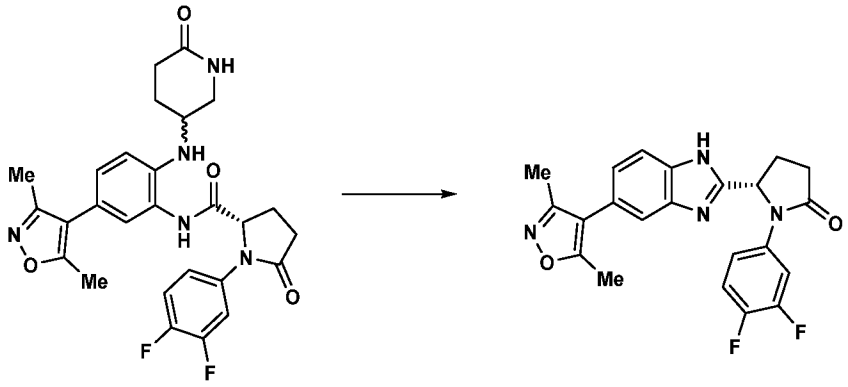
5-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пиперидин-2-он



Промежуточное соединение D14 (0.191 г, 0.317 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1.27 мл, 22.22 ммоль) и нагревали при 90°C. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и добавляли ТФУК (1.71 мл, 22.22 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 15 ч, смесь охлаждали до КТ и концентрировали *под вакуумом*/пред-адсорбировали на силикагеле. Флэш-хроматограыия на устройстве Companion (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10) давала 5-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил) пиперидин-2-он (31 мг, 19%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.64 мин (способ 1), m/z 506 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.92 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 10.5, 9.1 Гц, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (t, J = 11.1 Гц, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 2H).

Пример 117: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

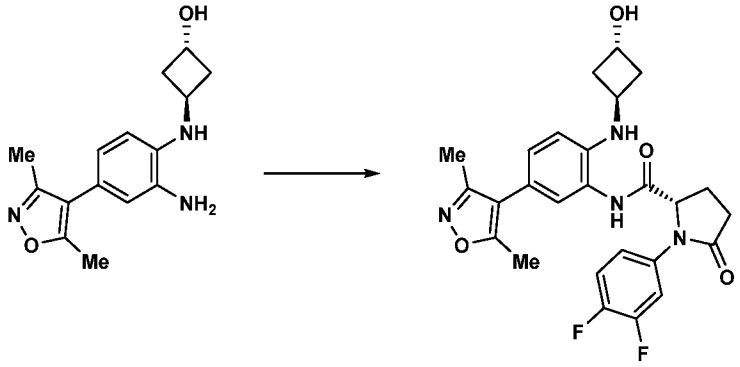
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Промежуточное соединение D14 (356 мг, 0.612 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2.725 мл, 47.6 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и добавляли ТФУК (3.67 мл, 47.6 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 15 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. Полученное черное масло очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (112 мг, 39%) выделяли в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин (способ 1), m/z 409 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (ddd, J = 13.1, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 0.7 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.6 Гц, 1H), 5.74 (d, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m+s, 4H).

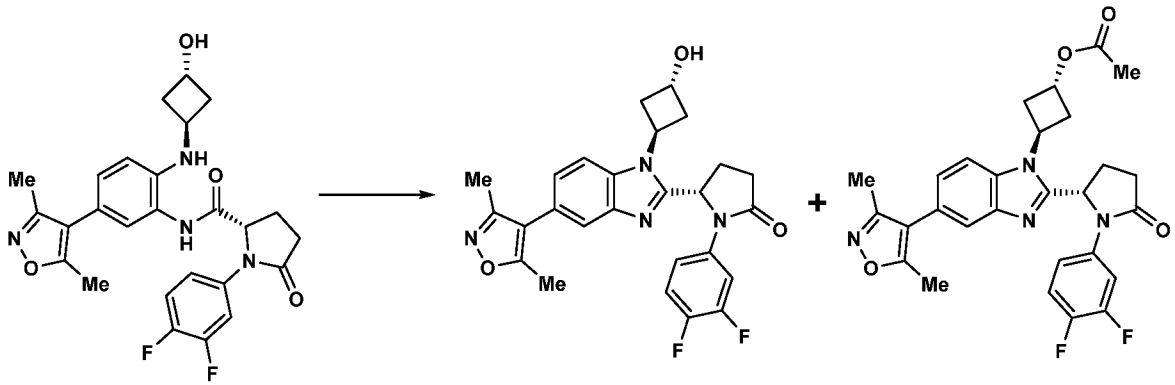
Пример 124: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он и **Пример 125:** (1*S*,3*r*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклобутилацетат

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



ТЭА (765 мкл, 5.49 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения **C17** (500 мг, 1.829 ммоль), (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (485 мг, 2.012 ммоль) и HATU (765 мг, 2.012 ммоль) в ДМФА (5 мл), затем перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Большую часть ДМФА удаляли под вакуумом. Рыхлый остаток разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали хроматографией (24 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)амино) фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (500 мг, 55%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.79 мин; m/z 497 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)амино)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (100 мг,

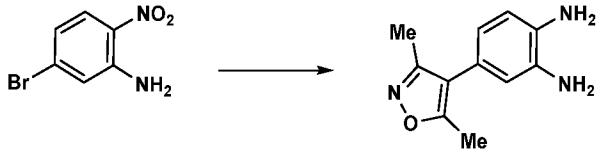
0.201 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и удаляли растворитель *под вакуумом*. Остаток очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали ((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он **(41 мг, 41%)** в виде светло-бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.79 мин (способ 1), m/z 479 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (dt, J = 9.1, 2.0 Гц, 2H), 6.04 – 5.96 (m, 1H), 5.49 (p, J = 8.6 Гц, 1H), 5.37 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.08 (dtd, J = 36.6, 15.0, 14.1, 6.5 Гц, 2H), 2.74 – 2.52 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 2H).

Фракции, содержащие ацетат, объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (1*S*,3*r*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклобутилацетат **(27 мг, 24%)** в виде ; вр. уд. 2.11 мин (способ 1), m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (ddd, J = 13.2, 7.5, 2.7 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.1 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 2H), 6.03 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.51 (p, J = 8.7 Гц, 1H), 5.34 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.44 – 3.14 (m, 3H), 2.76 – 2.51 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 1H).

Общий путь C: Подход к получению аналогов γ-лактамов методом восстановительного аминирования

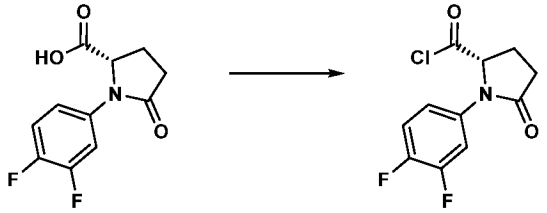
Пример 126: (*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин



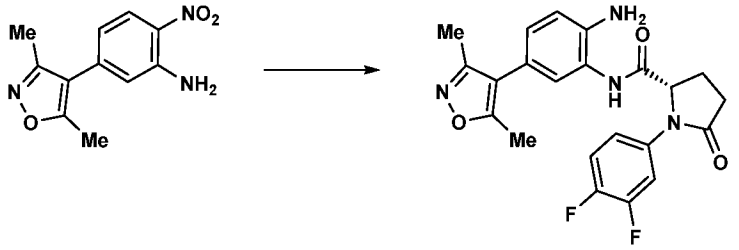
Из сосуда со смесью карбоната калия (14.33 г, 104 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты (7.31 г, 51.8 ммоль) и 5-бром-2-нитроанилина (7.5 г, 34.6 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1, 150 мл) откачивали атмосферу, а затем заполняли азотом три раза. Добавляли $PdCl_2(dppf)$ (1.770 г, 2.419 ммоль), tзатем нагревали смесь до 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 45 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ и пропускали через слой силикагеля (толщиной ~ 2 см), в результате чего получали желтое твердое вещество, которое растирали с Et_2O (2 x 100 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, споласкивая диэтиловым эфиром - Et_2O (50 мл) и сушили *под вакуумом*, в результате чего получали 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилин (6.64 г, 79%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.88 мин (способ 1), m/z 234 (M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонил хлорид



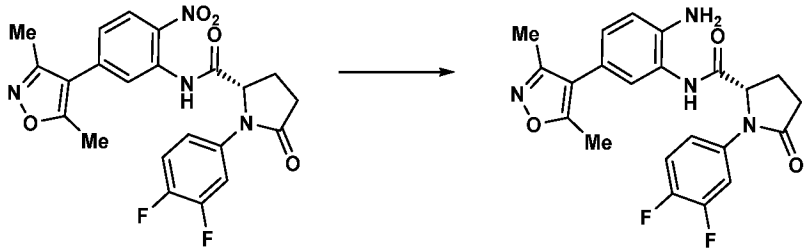
К суспензии (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (1.45 г, 6 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл, 61.0 ммоль), охлажденной до 0°C, добавляли по каплям тионилхлорид (0.482 мл, 6.60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6ч при комнатной температуре и выпаривали растворитель под вакуумом, в результате чего получали неочищенный (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонилхлорид (1.6 г, 51%), который использовали без дальнейшей очистки.

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонилхлорид (779 мг, 3 ммоль) в ДХМ (7 мл, 109 ммоль) добавляли к раствору 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилина (636 мг, 2.73 ммоль) в ДХМ (7 мл, 109 ммоль) при 0°C , затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали 1M раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO3 (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, в результате чего получали коричневое масло. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (40г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (425 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.13 мин (способ 1), m/z 427 (M+H)+ (электрораспыление+).

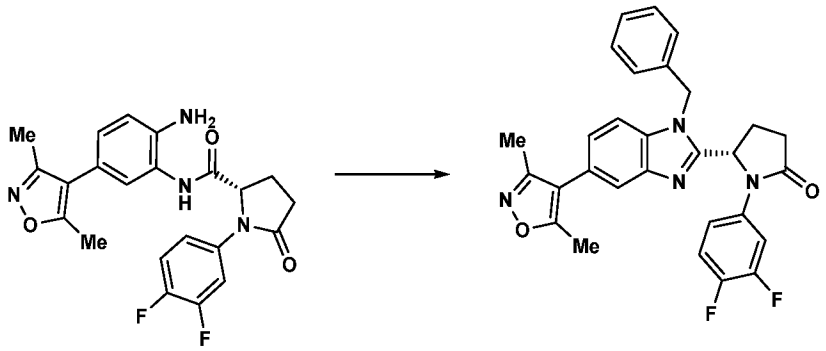
(*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



Суспензию (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (420 мг, 0.920 ммоль) и 5% Pt/Al2O3- 5R94 (42 мг, 10.76 мкмоль) в этаноле (25 мл, 428 ммоль) перемешивали в атмосфере водорода при давлении 2 бар при комнатной температуре в течение 24 ч. Белую суспензию разбавляли тетрагидрофураном (10 мл), а затем фильтровали через целит©, промывая этанолом (50 мл) и ТГФ (20 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество

растворяли в этаноле (25 мл, 428 ммоль) и ТГФ (5 мл) и добавляли 5% Pt/Al2O3-5R94 (42 мг, 10.76 мкмоль) при давлении водорода 2 бар при комнатной температуре в течение ещё 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит©, промывая этанолом (50 мл) и ТГФ (20 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (386 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.13 мин (способ 1), m/z 427 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

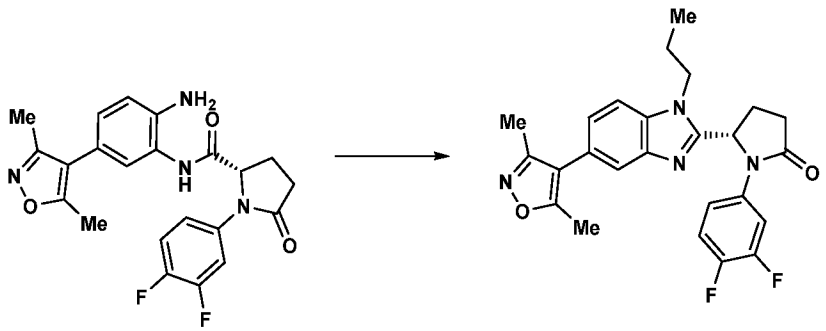


К смеси (*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (30 мг, 0.070 ммоль) и ДХМ (1 мл, 15.54 ммоль) добавляли бензальдегид (9.30 мкл, 0.091 ммоль) и уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли пиридин-боран (0.015 мл, 0.141 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли несколько капель концентрированной HCl и перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество уксусной кислоты (0.5 мл, 8.73 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали ((*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он **(15 мг, 41%) в виде темно-коричневого твердого вещества**; вр. уд. 2.26 мин (способ 1), m/z 499 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m,

3H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 5.95 - 5.83 (m, 1H), 5.73 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 16.6 Гц, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 156281, вр. уд. = 5.65 мин, >99% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 127: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-пропил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-пропил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

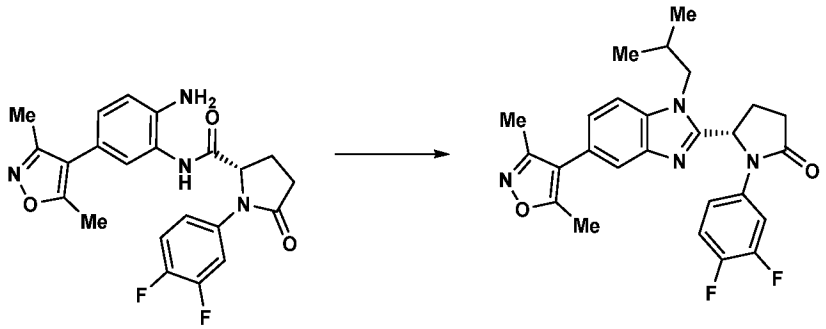


К раствору (*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.117 ммоль) в ТГФ (2 мл, 24.41 ммоль) добавляли пропиональдегид (11.00 мкл, 0.152 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (39.8 мг, 0.188 ммоль) добавляли и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество пропиональдегида (3 мкл) и перемешивали смесь в течение ещё 3 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (MeOH) и загружали на колонку с твердофазным катионообменником (2 г) в MeOH. Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем элюировали продукт 0.7 М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали продукт IV в виде желтого остатка (82 мг). Желтый остаток нагревали до 80°C в уксусной кислоте (2 мл, 34.9 ммоль) в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ (Acquity, кислотные условия (0.1% муравьиной

кислоты), колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-пропил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (10 мг, 18%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин (способ 1), m/z 451 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (1H, ddd, J=13.0, 7.4, 2.6 Гц), 7.71 - 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Гц), 7.37 (1H, dt, J=10.6, 9.1 Гц), 7.24 - 7.14 (2H, m), 6.03 - 5.95 (1H, m), 4.35 (1H, dt, J=14.8, 7.4 Гц), 4.25 (1H, dt, J=14.8, 7.6 Гц), 2.88 - 2.73 (1H, m), 2.70 - 2.52 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (1H, t, J=10.6 Гц), 1.78 (2H, q, J=7.4 Гц), 0.95 (3H, t, J=7.4 Гц).

Пример 128: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

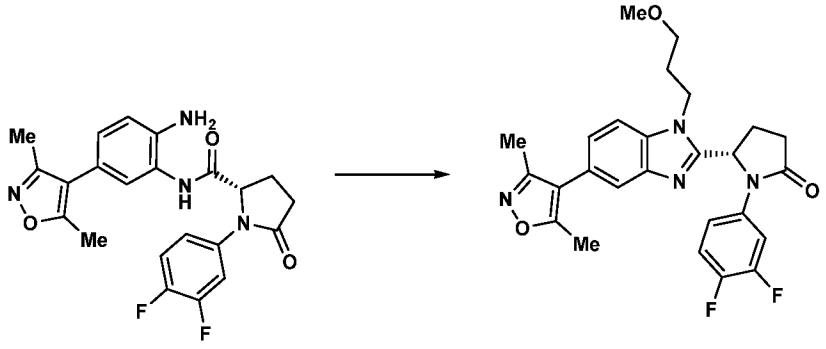


(*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (100 мг, 0.235 ммоль) и изобутиральдегид (0.025 мл, 0.469 ммоль) в ТГФ (2 мл, 24.41 ммоль) при к.т. добавляли уксусную кислоту (0.013 мл, 0.235 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (80 мг, 0.375 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (MeOH) и загружали на колонку с твердофазным катионообменником (2 г) в MeOH. Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем элюировали продукт 0.7 М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали желтый остаток, который нагревали до 80°C в уксусной кислоте (2 мл, 34.9

ммоль) в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Acquity, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (10 мг, 9%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.21 мин (способ 1), m/z 465 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.99 - 5.92 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 14.6, 7.2 Гц, 1H), 4.08 (dd, J = 14.5, 8.2 Гц, 1H), 2.80 (dd, J = 16.5, 9.0 Гц, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (p, J = 1.9 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Гц, 3H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 13.2 мин, >99% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 129: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

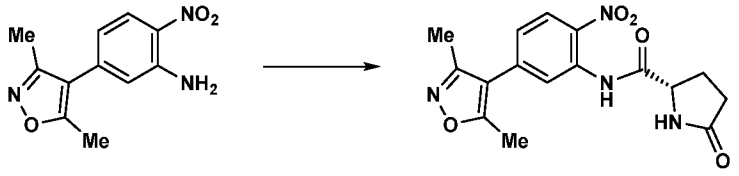


К раствору (*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (100 мг, 0.235 ммоль) в ТГФ (2 мл, 24.41 ммоль) добавляли 3-метоксипропаналь (31.0 мг, 0.352 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (80 мг, 0.375 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную

смесь разбавляли метанолом (MeOH) и загружали на колонку с твердофазным катионообменником (2 г) в MeOH. Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем элюировали продукт 0.7 М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали желтый остаток (82 мг), который нагревали до 80°C в уксусной кислоте (2 мл, 34.9 ммоль) в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Acquity, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-метокси пропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (8 мг, 7%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 481 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 4.44 (dt, J = 14.5, 7.2 Гц, 1H), 4.33 (dt, J = 14.9, 7.4 Гц, 1H), 3.39 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (t, J = 6.6 Гц, 2H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.65 мин, >99% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 130: (*S*)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

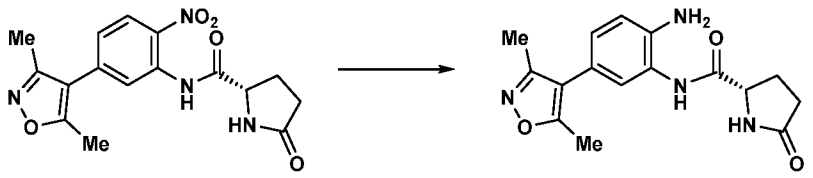
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



(*S*)-5-оксопирролидин-2-карбонилхлорид (0.940 г, 6.37 ммоль) в ДХМ (7 мл, 109 ммоль) добавляли к раствору 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитроанилина (1.35 г, 5.79 ммоль) в ДХМ (7 мл, 109 ммоль) при 0°C , затем перемешивали при

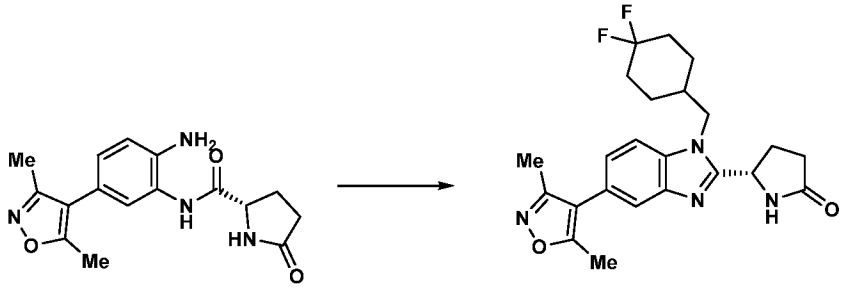
комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водным 1M раствором HCl (10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO3 (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, в результате чего получали коричневое масло, которое очищали хроматографией на силикагеле (40г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан), в результате чего получали (S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (1.25 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.53 мин (способ 1), m/z 345 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



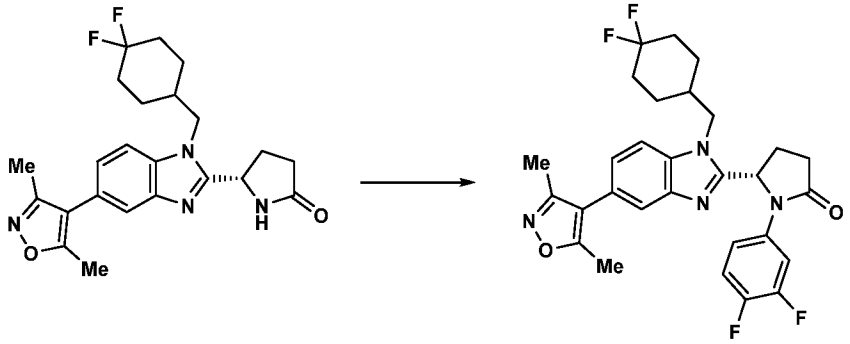
Суспензию (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (550 мг, 1.597 ммоль) и 5% Pt/Al_2O_3- 5R94 (55 мг, 0.014 ммоль) в этаноле (30 мл, 514 ммоль) перемешивали при давлении водорода, равном 2 бар, при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит©, промывая этанолом (50 мл), и удаляли растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (540 мг, 100 % выход) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.14 мин (способ 1), m/z 315 (M+H)+ (электрораспыление+).

(S)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



4,4-дифторциклогексанкарбальдегид (70.5 мг, 0.476 ммоль) добавляли к раствору (S)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (125 мг, 0.366 ммоль) в ДХМ (4 мл, 62.2 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (2 мл, 34.9 ммоль) добавляли и перемешивали при к.т. в течение ещё 20 мин, затем добавляли пиридин-боран (0.078 мл, 0.732 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли несколько капель концентрированной HCl и перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% (0.7 M Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (S)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил) метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (45 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин (способ 1), m/z 429 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

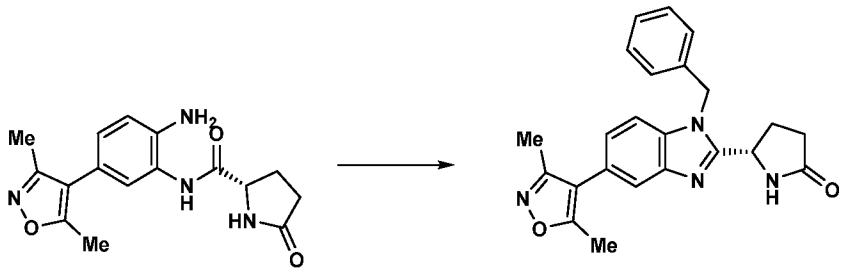


ДБУ (0.024 мл, 0.158 ммоль) добавляли к раствору (S)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (45 мг, 0.105 ммоль) в MeCN (1.5 мл, 28.7 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (9.76 мг, 0.021 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение ещё 10 мин. Затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (24.88 мг, 0.158 ммоль) добавляли и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в

результате чего получали (*S*)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (28 мг, 49%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.30 мин (способ 1), m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 - 7.64 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=1.5 Гц), 7.38 (1H, dt, J=10.7, 9.1 Гц), 7.28 - 7.08 (2H, m), 5.96 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Гц), 4.33 (1H, dd, J=14.6, 7.2 Гц), 4.19 (1H, dd, J=14.7, 8.0 Гц), 2.88 - 2.75 (1H, m), 2.71 - 2.51 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.06 - 1.91 (4H, m), 1.85 - 1.61 (3H, m), 1.56 - 1.33 (3H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 156287, вр. уд. = 6.65 мин,>99% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 131: (*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

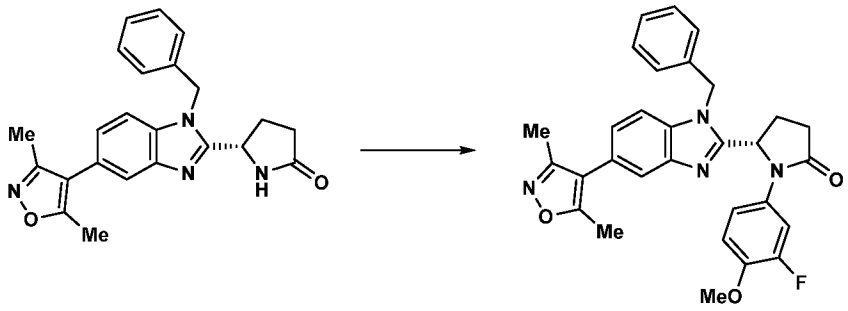
(*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



К смеси (*S*)-N-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.146 ммоль) в ДХМ (2 мл, 31.1 ммоль) добавляли бензальдегид (0.019 мл, 0.190 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл, 17.47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли пиридин-боран (0.031 мл, 0.293 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (MeOH) (2 мл) и загружали на колонку с твердофазным катионообменником (1.5 г) . Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем продукт элюировали 7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали *под вакуумом* и получали желтое масло, которое растворяли в уксусной кислоте (1 мл, 17.47 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт загружали на

колонку с твердофазным катионообменником (1 г) в MeOH. Колонку промывали метанолом (MeOH), а затем продукт элюировали 7М аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали неочищенный продукт в виде розового твердого вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (4г колонка, 0-8% (0.7 М Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (22 мг, 35%) в виде бесцветного твердого вещества при чистоте 90%.

(*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он

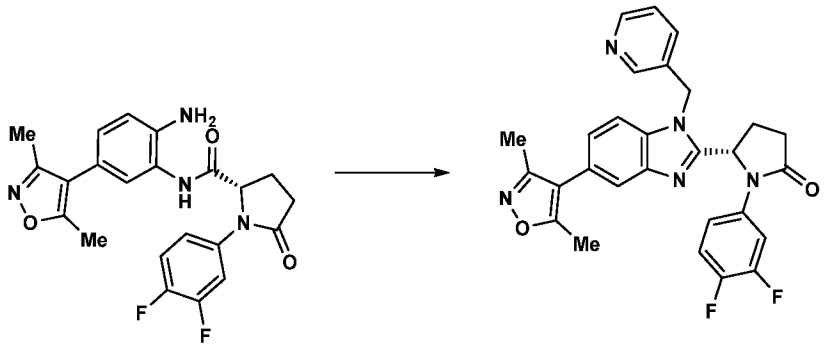


ДБУ (0.012 мл, 0.077 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (22 мг, 0.051 ммоль) в MeCN (1.5 мл, 28.7 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при к.т. Добавляли CuTMEDA (4.76 мг, 10.25 мкмоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение ещё 10 мин. Затем добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (13.06 мг, 0.077 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35 °C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (10 мг, 37%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 2.14 мин (способ 1), m/z 511 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.64 (1H, dd, J=1.7, 0.7 Гц), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 0.7 Гц), 7.46 - 7.39 (1H, m), 7.38 - 7.28 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Гц), 7.18 - 7.13 (2H, m), 6.99 - 6.89 (2H, m), 5.88 - 5.81 (1H, m), 5.68 (1H, d, J=16.5 Гц), 5.61 (1H, d, J=16.5 Гц), 3.74 (3H, s), 2.77 - 2.65 (1H, m), 2.45 (2H, dd, J=12.3, 8.1 Гц), 2.37 (3H, s), 2.20

(3H, s), 1.90 - 1.81 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 14.1 мин, 97% энантиомерный избыток при 254 нм.

Пример 132: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



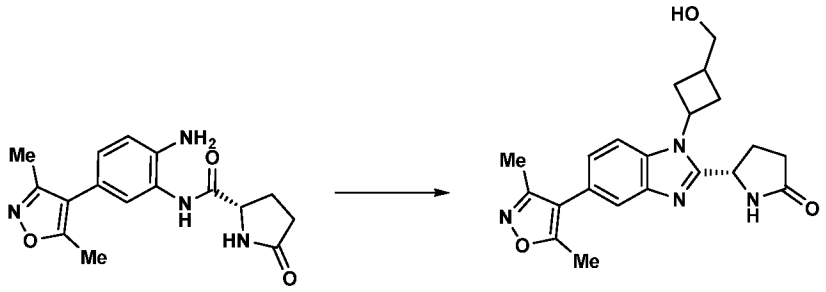
К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (40 мг, 0.094 ммоль) и ДХМ (1 мл, 15.54 ммоль) добавляли никодинальдегид (0.011 мл, 0.122 ммоль) и уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли пиридин-боран (0.020 мл, 0.188 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч затем добавляли несколько капель концентрированной HCl и продолжали перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17.47 ммоль) добавляли и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% (0.7 М Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (21 мг, 43%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 1.66 мин (способ 1), m/z 500 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.58 - 8.47 (2H, m), 7.69 -

7.64 (2H, m), 7.59 (1H, ddd, J=13.0, 7.4, 2.6 Гц), 7.48 (1H, dt, J=8.0, 1.9 Гц), 7.36 (1H, ddd, J=7.9, 4.8, 0.9 Гц), 7.31 - 7.20 (2H, m), 7.12 - 7.03 (1H, m), 5.99 - 5.93 (1H, m), 5.81 - 5.65 (2H, m), 2.80 - 2.68 (1H, m), 2.55 - 2.52 (1H, m), 2.48 - 2.43 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.91 - 1.81 (1H, m).

Пример 133: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он и

Пример 134: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

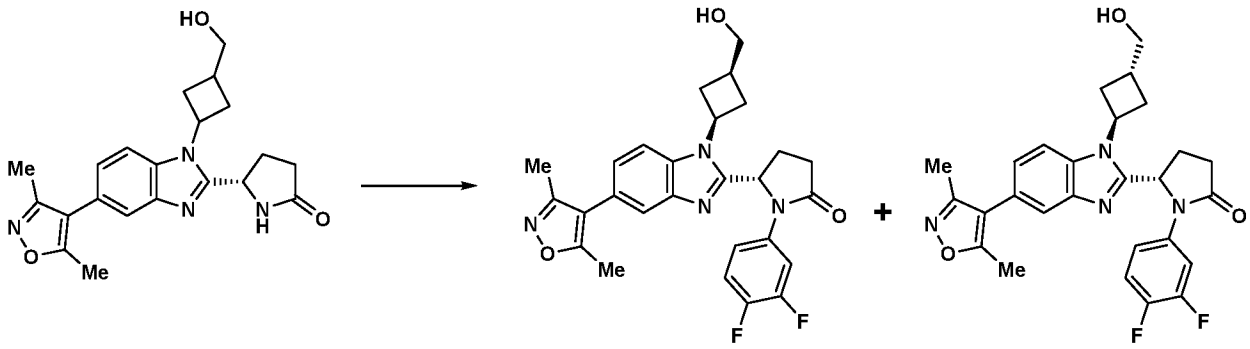
(*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (125 мг, 0.366 ммоль) в ДХМ (4 мл, 62.2 ммоль) добавляли 3-(гидроксиметил)циклобутанон (47.6 мг, 0.476 ммоль) и уксусную кислоту (2 мл, 34.9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем добавляли пиридин-боран (0.078 мл, 0.732 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли несколько капель концентрированной HCl и перемешивали смесь при 80 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Желтый остаток растворяли в MeOH (3 мл), добавляли K_2CO_3 (76 мг, 0.549 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 48 ч, затем смесь концентрировали *под вакуумом*, затем разбавляли между водой (10 мл) и EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (15 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (150 мг, 81%) в виде смеси 1:1 диастереоизомеров; вр. уд. 1.08 мин (способ 1), m/z 381 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-(гидроксил метил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он и (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-(гидроксиметил) циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



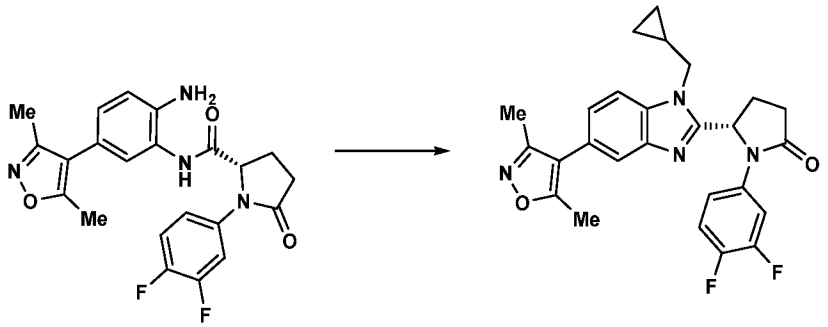
ДБУ (0.083 мл, 0.549 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (139 мг, 0.366 ммоль) в MeCN (8 мл, 153 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (34.0 мг, 0.073 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (87 мг, 0.549 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35 °C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество ДБУ (0.083 мл, 0.549 ммоль), CuTMEDA (34.0 мг, 0.073 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (87 мг, 0.549 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ещё 18 ч при 35 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-5% (0.7 M Аммиак/MeOH)/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-(гидроксиметил)цикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (20 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин (способ 1), m/z 493 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.09 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.79 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.6 Гц), 7.59 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.37 (1H, dt, J=10.5, 9.1 Гц), 7.23 - 7.15 (2H, m), 6.01 (1H, dd, J=8.2, 2.1 Гц), 5.17 - 5.03 (1H, m), 4.97 (1H, t, J=5.1

Гц), 3.55 (2H, t, J=4.5 Гц), 2.88 - 2.57 (5H, m), 2.58 - 2.52 (1H, m), 2.49 - 2.39 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.01 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 4.56 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Затем вторая фракция давала (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (15 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества; вр. уд. 1.79 мин (способ 1), m/z 493 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.92 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.77 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.6 Гц), 7.61 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.36 (1H, dt, J=10.6, 9.2 Гц), 7.26 - 7.15 (2H, m), 6.03 - 5.95 (1H, m), 5.37 - 5.24 (1H, m), 4.79 (1H, t, J=5.2 Гц), 3.65 (2H, dd, J=6.8, 5.1 Гц), 3.02 - 2.83 (2H, m), 2.77 - 2.51 (1H, m), 2.65 - 2.60 (3H, m), 2.37 (2H, s), 2.36 - 2.30 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.08 - 1.96 (1H, m). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 4.72 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 135: (*S*)-5-(1-(циклопропилметил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(1-(циклопропилметил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

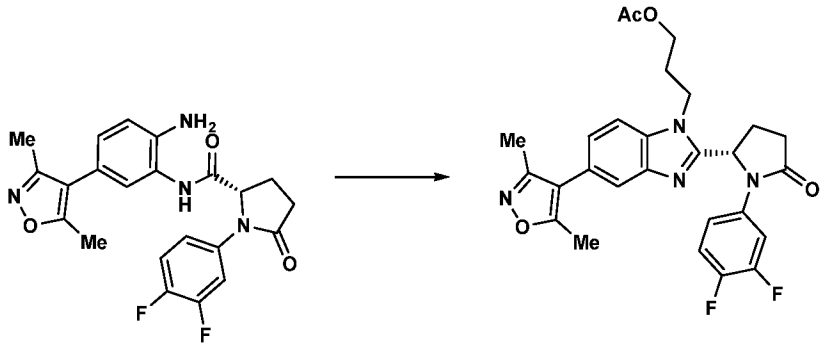


К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.117 ммоль) и ДХМ (1 мл, 15.54 ммоль) добавляли циклопропанкарбальдегид (0.011 мл, 0.152 ммоль) и

уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли пиридин-боран (0.025 мл, 0.235 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли несколько капель концентрированной HCl и продолжали перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Добавляли уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали ((*S*)-5-(1-(циклопропилметил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (16 мг, 29%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.11 мин (способ 1), m/z 463 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (1H, ddd, J=13.1, 7.4, 2.6 Гц), 7.72 (1H, dd, J=8.4, 0.6 Гц), 7.60 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Гц), 7.36 (1H, dt, J=10.7, 9.1 Гц), 7.24 - 7.15 (2H, m), 5.97 (1H, dd, J=8.3, 1.9 Гц), 4.33 (1H, dd, J=15.2, 7.0 Гц), 4.23 (1H, dd, J=15.1, 7.0 Гц), 2.80 (1H, dt, J=16.0, 9.3 Гц), 2.72 - 2.52 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.09 (1H, dd, J=12.9, 8.4 Гц), 1.34 - 1.19 (1H, m), 0.65 - 0.47 (4H, m).

Пример 136: (*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пропилацетат

(*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пропилацетат

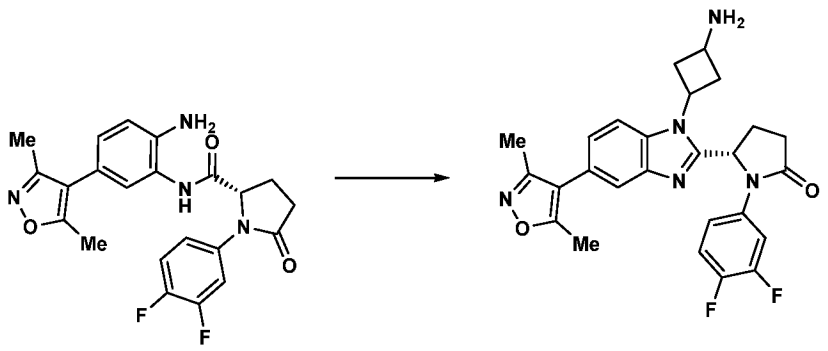


К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (40 мг, 0.094 ммоль) и ДХМ (1

мл, 15.54 ммоль) добавляли 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь (0.026 мл, 0.122 ммоль) и уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли пиридин-боран (0.020 мл, 0.188 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли несколько капель концентрированной HCl, и продолжали перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17.47 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 35-65% MeCN в воде), в результате чего получали ((*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пропилацетат (4 мг, 8%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 1.96 мин (способ 1), m/z 509 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.69 - 7.58 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=1.6, 0.7 Гц), 7.28 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Гц), 7.21 (1H, dt, J=10.2, 8.8 Гц), 7.12 (1H, dddd, J=9.0, 3.9, 2.6, 1.5 Гц), 5.91 (1H, dd, J=8.4, 3.7 Гц), 4.57 - 4.42 (2H, m), 4.20 - 4.06 (2H, m), 2.98 (1H, ddd, J=16.8, 9.5, 7.6 Гц), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.37 - 2.27 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.22 - 2.12 (2H, m), 1.90 (3H, s).

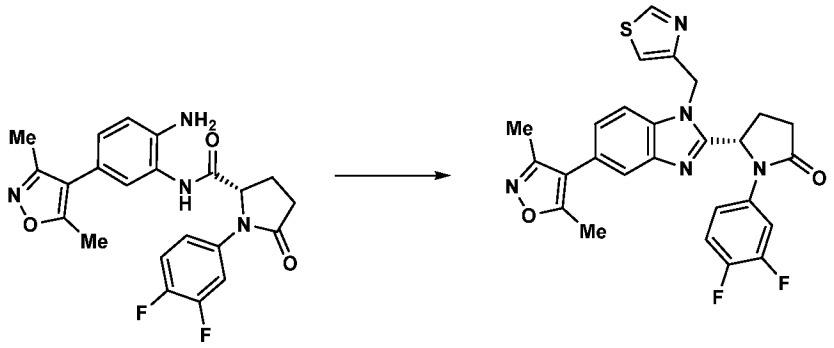
Пример 137: (*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

(*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он



К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.117 ммоль) и ДХМ (1 мл, 15.54 ммоль) добавляли *трет*-бутил(3-оксоциклобутил)карбамат (21.72 мг, 0.117 ммоль) и уксусную кислоту (0.5 мл, 8.73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли пиридин-боран (0.025 мл, 0.235 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли несколько капель концентрированной HCl и перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (1 мл, 17.47 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифтор фенил)пирролидин-2-он (29 мг, 50%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.22 мин (способ 1), m/z 478 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: два стереоизомера в соотношении 3:1, 8.04 (d, J = 8.5 Гц, 1H, основной), 7.89 – 7.76 (m, 2H, смесь), 7.59-7.63 (m, 2H, смесь), 7.42-7.34 (m, 2H, смесь), 7.26 – 7.12 (m, 3H, смесь), 5.99 – 5.91 (m, 2H, смесь), 4.82 – 4.69 (m, 1H, основной), 4.55 – 4.43 (m, 1H, минорная фракция), 3.31 – 3.19 (m, 1H, смесь), 2.89 – 2.76 (m, 2H, смесь), 2.77 – 2.60 (m, 3H, смесь), 2.59 – 2.52 (m, 1H, смесь), 2.37 (s, 3H, смесь), 2.33 – 2.24 (m, 1H, смесь), 2.20 (s, 3H, смесь), 2.11 – 2.01 (m, 1H, смесь).

Пример 138: : (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиазол-4-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

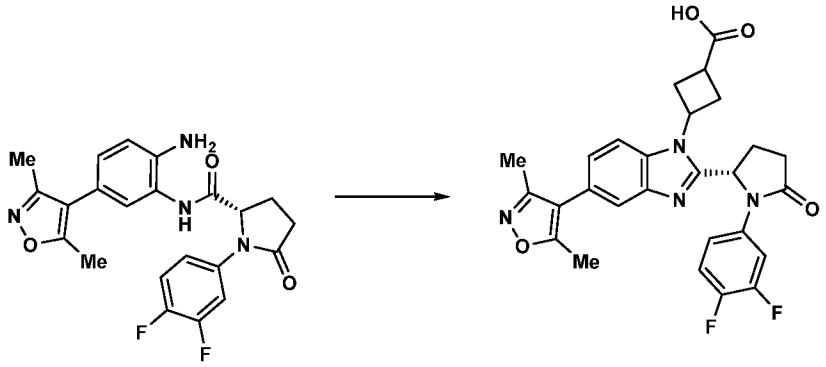


К раствору (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (75 мг, 0.176 ммоль) в ДХМ (1.5 мл, 23.31 ммоль) добавляли тиазол-4-карбальдегид (0.032 мл, 0.229 ммоль) и уксусную кислоту (0.75 мл, 13.10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли пиридин-боран (0.037 мл, 0.352 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Добавляли несколько капель концентрированной HCl и продолжали перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (0.75 мл, 13.10 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиазол-4-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (65 мг, 72%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.01 мин (способ 1), m/z 506 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 9.14 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.88 (ddd, J = 13.6, 7.4, 2.6 Гц, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 10.5, 9.2 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 5.80 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 5.71 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H).

Пример 139: (*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

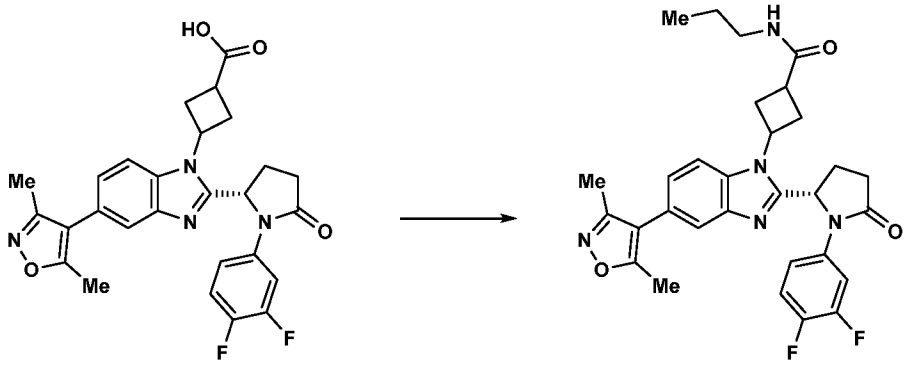
(*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он



К смеси (*S*)-*N*-(2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (0.094 мл, 0.176 ммоль) и ДХМ (1.5 мл, 23.31 ммоль) добавляли 3-оксоциклобутанкарбоновую кислоту (26.1 мг, 0.229 ммоль) и уксусную кислоту (0.75 мл, 13.10 ммоль) . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли пиридин-боран (0.037 мл, 0.352 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли несколько капель концентрированной HCl и продолжали перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (0.75 мл, 13.10 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12г колонка, 0-5% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-1-ил)циклобутанкарбоновую кислоту (40 мг, 43%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.91 мин (способ 1), m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.45 (d, J = 8.5 Гц, 0.5H), 8.12 (t, J = 5.7 Гц, 0.5H), 7.96 (t, J = 5.7 Гц, 0.5H), 7.91 (d, J = 8.4 Гц, 0.5H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.8 Гц, 0.5H), 5.97 (d, J = 7.0 Гц, 0.5H), 5.44-5.32 (m, 0.5H), 5.30 - 5.20 (m, 0.5H), 3.16 - 3.07 (m, 5H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.38 (2 x s, 3H), 2.22 (2 x s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

Пример 140: (*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-N-пропилциклобутанкарбоксамид

(*S*)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

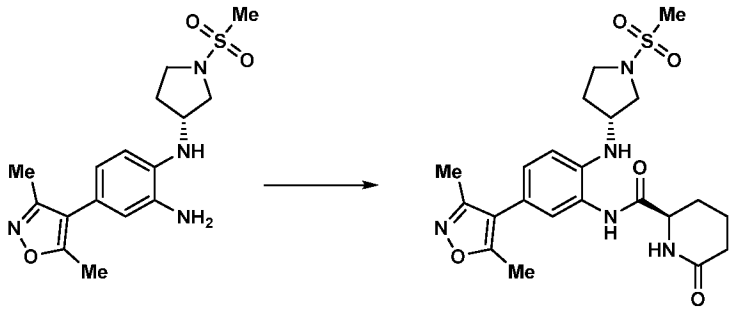


ТЭА (24.77 мкл, 0.178 ммоль) добавляли к раствору *N*-пропиламина (5.42 мкл, 0.065 ммоль), (*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклобутанкарбоновой кислоты (30 мг, 0.059 ммоль) и HATU (24.77 мг, 0.065 ммоль) в ДХМ (3.81 мкл, 0.059 ммоль), затем перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Остаток разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (24 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали смесь 40:60 (*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-N-пропилциклобутанкарбоксамида (15 мг, 46%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 548 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.45 (d, J = 8.5 Гц, 0.5H), 8.12 (t, J = 5.7 Гц, 0.5H), 7.96 (t, J = 5.7 Гц, 0.5H), 7.91 (d, J = 8.4 Гц, 0.5H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.8 Гц, 0.5H), 5.97 (d, J = 7.0 Гц, 0.5H), 5.44-5.32 (m, 0.5H), 5.30 - 5.20 (m, 0.5H), 3.16 - 3.07 (m, 5H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.38 (2 x s, 3H), 2.22 (2 x s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

Общий путь D: Неконвергентный подход к аналогам валеролактама

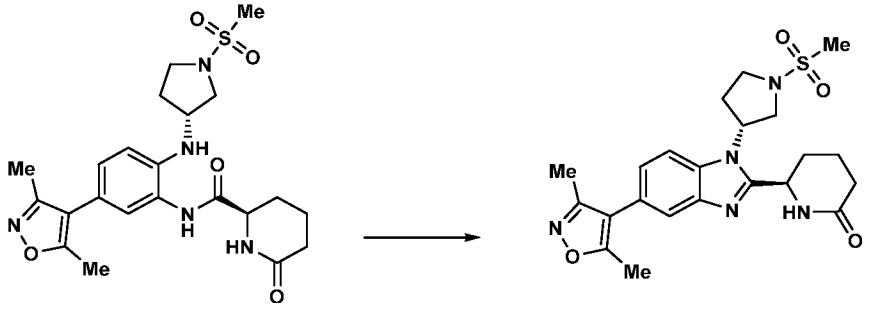
Пример 146: (*R*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*R*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид



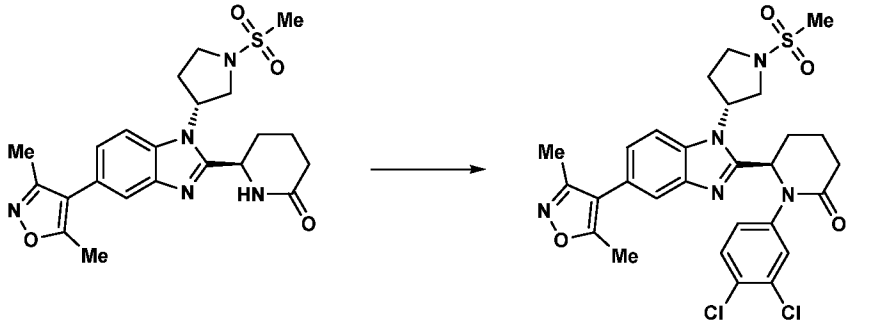
DIPEA (0.623 мл, 3.57 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0.5 г, 1.427 ммоль), HATU (0.705 г, 1.855 ммоль) и (*R*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (0.225 г, 1.569 ммоль) в ДМФА (5 мл, 1.427 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч. Смесь выпаривали под вакуумом, EtOAc (20 мл), промывалиа остаток растворяли в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (20 мл), воде (20 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO4), фильтровали и выпаривали под вакуумом. Полученную в остатке коричневую смолу очищали хроматографией на силикагеле (40 г колонка, 0-10% MeOH в (50% ДХМ/EtOAc)), в результате чего получали (*R*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (0.63 г, 93%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.52 мин (способ 1), m/z 476 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(*R*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (0.61 г, 1.283 ммоль) растворяли в ТФУК (20 мл, 1.283 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Смесь выпаривали *под вакуумом,* а полученную в остатке коричневую смолу очищали флэш-хроматографией (40г колонка, 0-20% MeOH в (50% ДХМ/EtOAc)), в результате чего получали (*R*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (0.53 г, 90%) в виде бесцветной пены; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 602 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*R*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

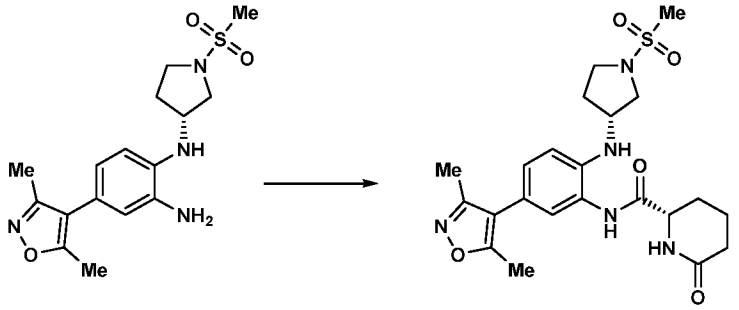


ДБУ (0.036 мл, 0.240 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.109 ммоль) в дихлорэтане (1 мл, 0.109 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (18.78 мг, 0.040 ммоль), перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (20.85 мг, 0.109 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10

мл) и солевым раствором (5 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученную в остатке смолу очищали флэш-хроматографией (24г колонка, 0-20% MeOH в (50% EtOAc/ДХМ)), в результате чего получали (*R*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (6 мг, 8%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 602 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.4 Гц, 1H), 5.82 (t, J = 4.5 Гц, 1H), 5.38 (p, J = 8.6 Гц, 1H), 3.70 (ddd, J = 9.7, 6.9, 4.4 Гц, 1H), 3.56 - 3.30 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.46 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.80 (s, 1H).

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

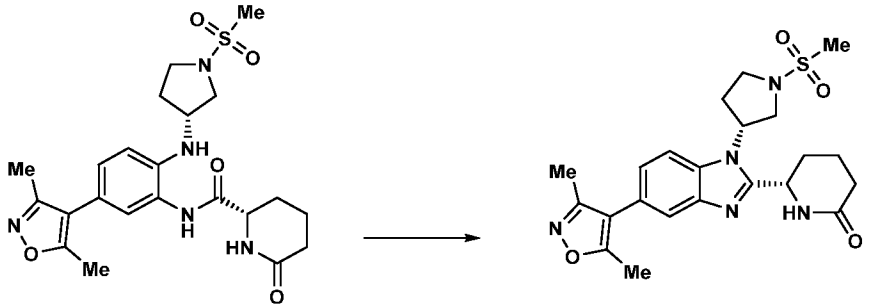
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид



DIPEA (0.623 мл, 3.57 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N^1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0.5 г, 1.427 ммоль), HATU (0.705 г, 1.855 ммоль) и (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (0.225 г, 1.569 ммоль) в ДМФА (5 мл, 1.427 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч. ДМФА выпаривали *под вакуумом*, а остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водным раствором NaHCO3 (20 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO4), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*. Полученную в остатке коричневую смолу очищали флэш-хроматографией (40 г колонка, 0-10% MeOH в (50% ДХМ/EtOAc)), в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-

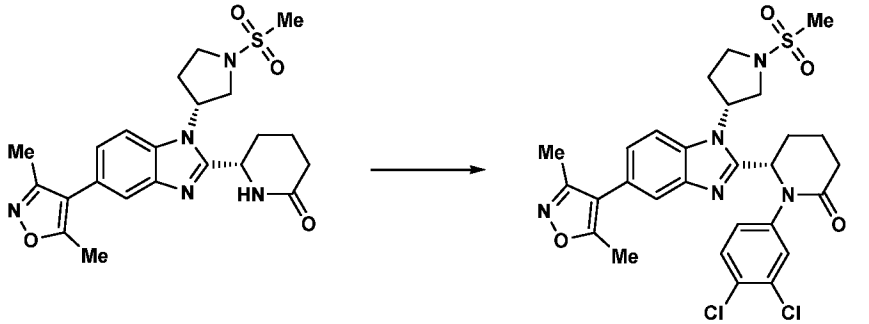
(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (0.62 г, 90%) в виде белой пены; вр. уд. 1.54 мин (способ 1), m/z 476 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо [*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (0.6 г, 1.262 ммоль) растворяли в ТФУК (20 мл, 1.262 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали *под вакуумом*, а полученную в остатке коричневую смолу очищали флэш-хроматографией (40г колонка, 0-20% MeOH в (50% ДХМ/EtOAc)), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (0.53 г, 92%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.52 мин (способ 2), m/z 458 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

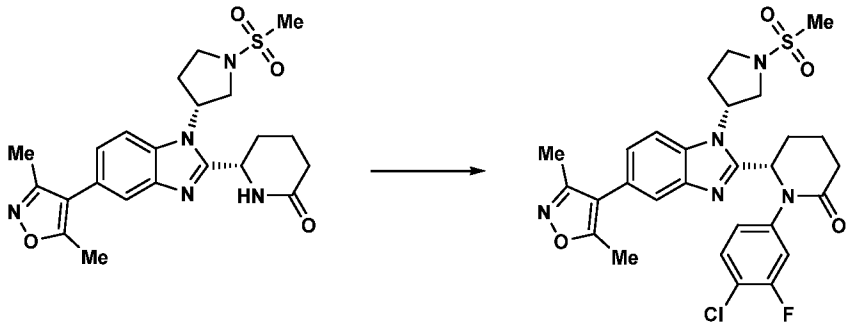


ДБУ (0.036 мл, 0.240 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.109 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.109

ммоль), и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (10.15 мг, 0.022 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (41.7 мг, 0.219 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водным раствором NaHCO3 (10 мл), водой (10 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили (MgSO4), фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученную в остатке смолу очищали хроматографией на силикагеле (24 г колонка, 0-20% MeOH в (50% EtOAc/ДХМ)), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (18 мг, 27% выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.00 мин (способ 1), m/z 602 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 5.83 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 10.6, 8.9 Гц, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.91 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 1.79 (d, J = 9.5 Гц, 1H).

Пример 148: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

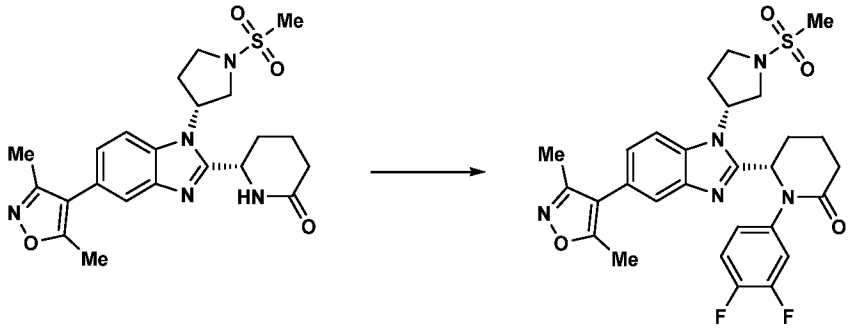


ДБУ (0.054 мл, 0.361 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-

бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (75 мг, 0.164 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.164 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (15.23 мг, 0.033 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (57.2 мг, 0.328 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Добавляли ДБУ (20 мкл), CuTMEDA (10 мг) и бороновую кислоту (20 мг) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ещё 7 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (40 мг, 41%) в виде светло-розового твердого вещества; вр. уд. 1.95 мин (способ 1), m/z 586 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 - 7.72 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.50 (1H, t, J=8.6 Гц), 7.37 (1H, dd, J=10.9, 2.3 Гц), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.11 (1H, ddd, J=8.6, 2.3, 1.0 Гц), 5.81 (1H, t, J=4.6 Гц), 5.45 - 5.30 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=10.6, 8.9 Гц), 3.68 - 3.57 (2H, m), 3.32 - 3.25 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.65 - 2.51 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.39 - 2.26 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.19 - 2.09 (2H, m), 1.98 - 1.85 (1H, m), 1.83 - 1.72 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 8.96 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 149: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

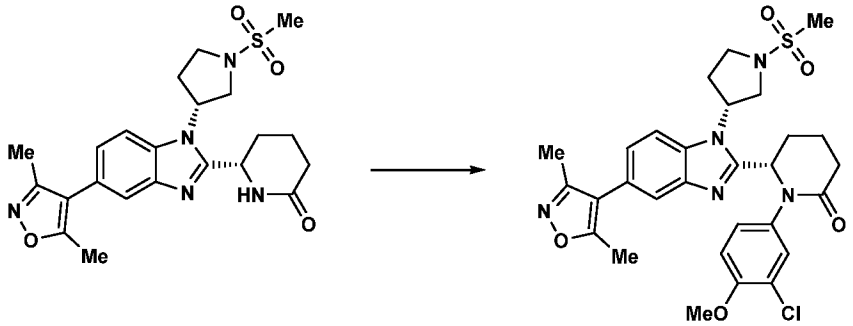
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



ДБУ (0.054 мл, 0.361 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (75 мг, 0.164 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.164 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (15.23 мг, 0.033 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (3,4-дфторфенил)бороновую кислоту (51.8 мг, 0.328 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (39 мг, 40%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.86 мин (способ 1), m/z 570 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.69 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.42 - 7.29 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.11 - 7.02 (1H, m), 5.76 (1H, t, J=4.7 Гц), 5.40 - 5.29 (1H, m), 3.81 - 3.73 (1H, m), 3.65 - 3.57 (2H, m), 3.31 - 3.25 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.63 - 2.52 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.38 - 2.35 (1H, m), 2.35 - 2.26 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.08 (2H, m), 2.02 - 1.87 (1H, m), 1.84 - 1.72 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.86 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 150: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

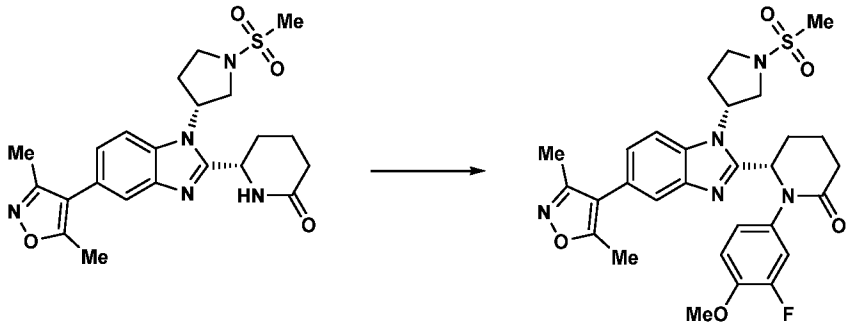
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



ДБУ (0.054 мл, 0.361 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (75 мг, 0.164 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.164 ммоль),и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (15.23 мг, 0.033 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (61.1 мг, 0.328 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (23 мг, 22%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.83 мин (способ 1), m/z 598 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.68 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.36 (1H, d, J=2.4 Гц), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.12 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Гц), 7.01 (1H, d, J=8.9 Гц), 5.73 (1H, t, J=4.8 Гц), 5.42 - 5.31 (1H, m), 3.81 - 3.72 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.31 - 3.22 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.61 - 2.52 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 - 2.29 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.17 - 2.08 (2H, m), 2.06 - 1.89 (3H, m), 1.84 - 1.72 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 11.53 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 151: (*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

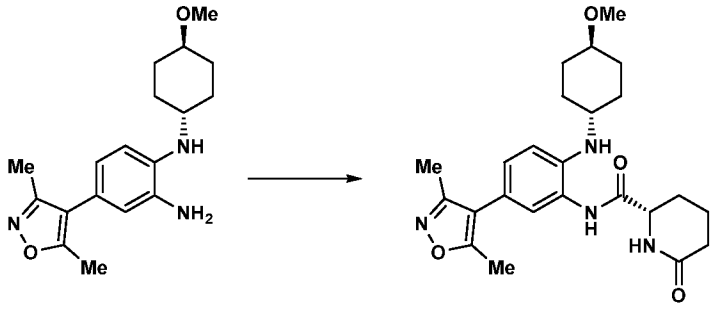


ДБУ (0.054 мл, 0.361 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (75 мг, 0.164 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.164 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (15.23 мг, 0.033 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (55.7 мг, 0.328 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил) пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (26 мг, 27%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.77 мин (способ 1), m/z 582 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 (1H, d, J=1.7 Гц), 7.68 (1H, d, J=8.6 Гц), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.12 (1H, dd, J=12.7, 2.4 Гц), 7.08 - 7.00 (1H, m), 6.99 - 6.91 (1H, m), 5.70 (1H, d, J=5.0 Гц), 5.42 - 5.30 (1H, m), 3.80 - 3.70 (4H, m), 3.66 - 3.53 (2H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.63 - 2.53 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 - 2.32 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.08 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.84 - 1.70 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный

метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): 156251D, вр. уд. = 11.82 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

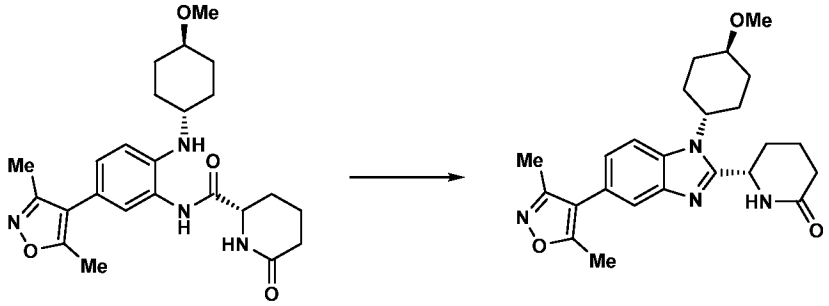
Пример 152: (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)амино)фенил)-6-оксо пиперидин-2-карбоксамид



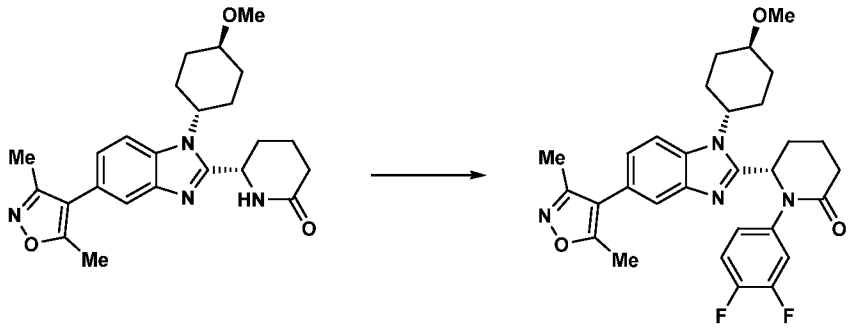
HATU (1061 мг, 2.79 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (399 мг, 2.79 ммоль), **промежуточного соединения С8** (800 мг, 2.54 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина (0.532 мл, 3.04 ммоль) в ДМФА (6 мл, 77 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали 1М раствором HCl (10 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным солевым раствором (3 x 10 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, в результате чего получали коричневое масло. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (40г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1r,4S)-4-метоксициклогексил) амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (693 мг, 53%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.64 мин (способ 1), m/z 441 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)амино)фенил)-6-оксо пиперидин-2-карбоксамид (200 мг, 0.454 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (1040 мкл, 18.16 ммоль) в течение 24 ч. Неочищенный продукт загружали на колонку с твердофазным катионообменником (2 г) в MeOH. Колонку промывали метанолом (MeOH) , а затем продукт элюировали 7M аммиаком в MeOH. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметил изоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (120 мг, 62%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.71 мин (способ 1), m/z 423 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

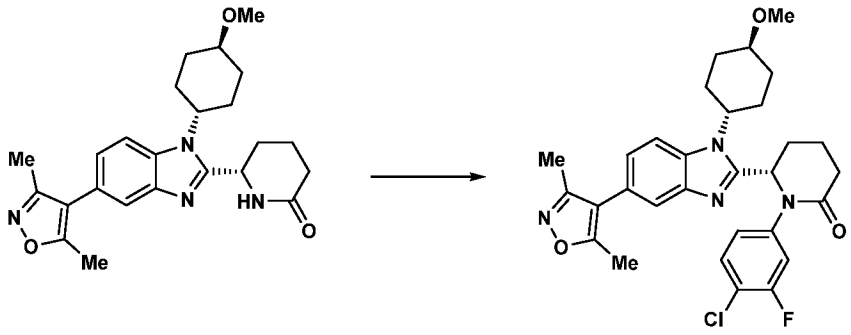


ДБУ (0.080 мл, 0.531 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (120 мг, 0.241 ммоль) в ДХМ (2 мл, 0.241 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (22.42 мг, 0.048 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали при к.т. в течение ещё 10 мин. Затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (76 мг, 0.483 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт

очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он (37 мг, 28%) в виде светло-розового твердого вещества; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ E); вр. уд. 2.07 мин; m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.69 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.42 - 7.28 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Гц), 7.08 - 7.01 (1H, m), 5.77 (1H, t, J=4.6 Гц), 4.45 - 4.29 (1H, m), 3.45 - 3.34 (1H, m), 3.28 (3H, s), 2.63 - 2.52 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.37 - 2.28 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 - 2.11 (2H, m), 2.07 (3H, s), 1.87 - 1.71 (2H, m), 1.46 - 1.29 (2H, m), 1.29 - 1.17 (1H, m).

Пример 153: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метокси циклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

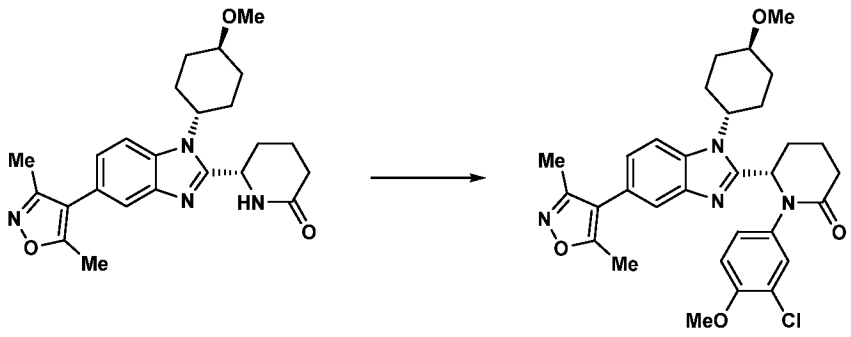


ДБУ (0.039 мл, 0.260 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.118 ммоль) в ДХМ (0.2 мл, 0.118 ммоль) и MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (10.99 мг, 0.024 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (4-хлор-3-фторфенил)бороновая кислота (41.3 мг, 0.237 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в

результате чего получали (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (23 мг, 34%) в виде светло-розового твердого вещества; вр. уд. 2.17 мин; m/z 551 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.79 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 10.9, 2.3 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.0 Гц, 1H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). Хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 5.69 мин,>99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 154: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

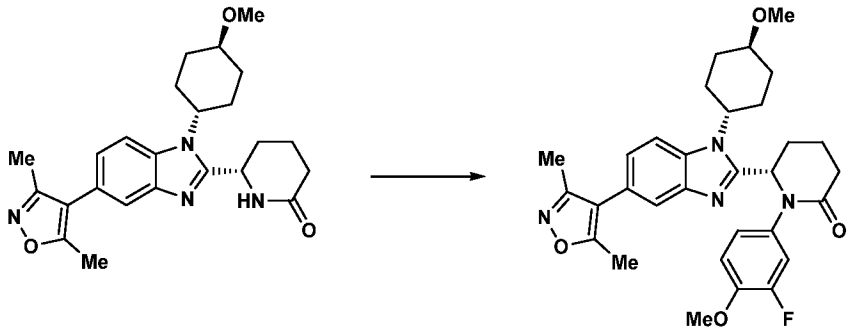


ДБУ (0.039 мл, 0.260 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.118 ммоль) в ДХМ (0.2 мл, 0.118 ммоль) и MeCN (2 мл, 38.3 ммоль), и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (10.99 мг, 0.024 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (44.1 мг, 0.237 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт

очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (20 мг, 29%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 2.02 мин; m/z 563 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.49 - 1.28 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 1H); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.00 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 155: (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[d] имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

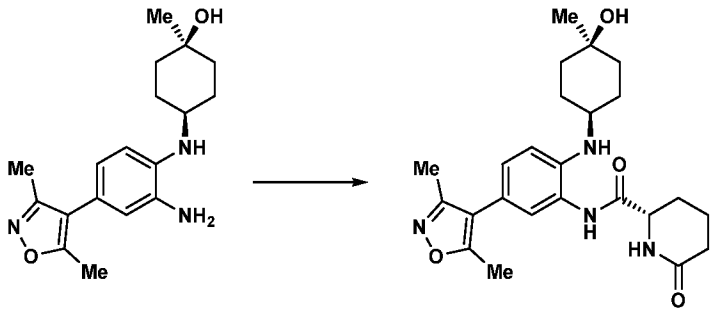


ДБУ (0.039 мл, 0.260 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.118 ммоль) в ДХМ (0.2 мл, 0.118 ммоль) и MeCN (2 мл, 38.3 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли CuTMEDA (10.99 мг, 0.024 ммоль), обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 10 мин, добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (40.2 мг, 0.237

ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (25 мг, 37%) в виде темно-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.94 мин; m/z 547 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (1H, d, J=8.5 Гц), 7.69 (1H, d, J=1.6 Гц), 7.16 - 7.07 (2H, m), 7.07 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 6.92 (1H, m), 5.75 - 5.68 (1H, m), 4.42 - 4.28 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.46 - 3.36 (1H, m), 3.28 (3H, s), 2.64 - 2.52 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.37 - 2.27 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.20 - 1.95 (5H, m), 1.77 (2H, d, J=11.6 Гц), 1.49 - 1.26 (2H, m), 1.20 - 1.07 (1H, m); хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IA, 5 мкм, 4.6x250 мм, 30-минутный метод, 1.0 мл/мин, изократический режим 30% EtOH в изогексане (0.2% ТФУК): вр. уд. = 7.58 мин, >99% диастереомерный избыток при 254 нм.

Пример 156: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

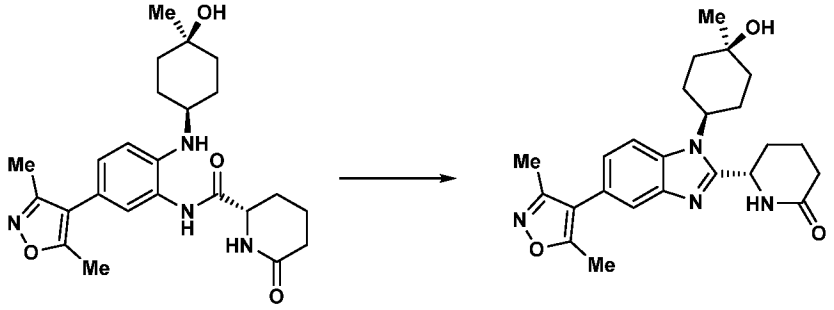
(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил) амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид



HATU (900 мг, 2.367 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ТЭА (0.35 мл, 2.51 ммоль), (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (350 мг, 2.445 ммоль) и **промежуточного соединения C24** (710 мг, 2.206 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), затем

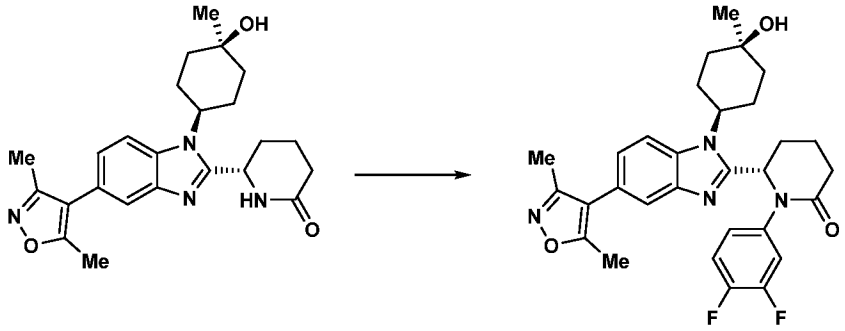
экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 50-100% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (822 мг, 80%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.62 мин; m/z 441 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)фенил) -6-оксопиперидин-2-карбоксамид (800 мг, 1.780 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (20 мл) в течение 4 ч. Уксусную кислоту удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в смеси ДХМ:MeOH:диэтиламин (25 мл, 8:1:1) и концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 15-75% ДХМ/ТГФ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (480 мг, 61%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.26 мин; m/z 423 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.75 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.49 (m, 9H), 1.21 (s, 3H).

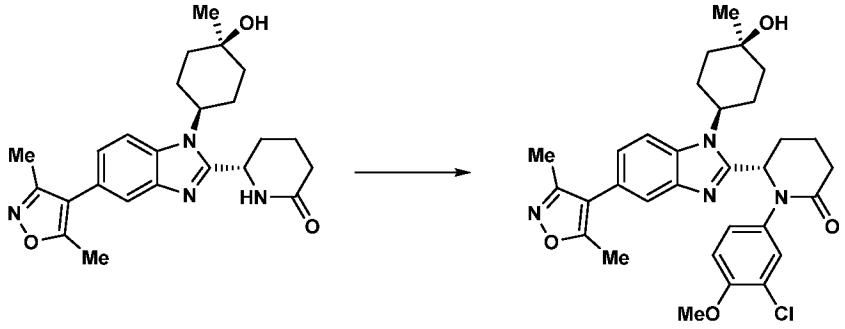
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль), (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (70 мг, 0.166 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0.190 ммоль) и ДБУ (27 мкл, 0.179 ммоль) нагревали до 70°C в ацетонитриле (2 мл) в течение 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем дополнительно очищали на устройстве Companion (4г колонка, 1-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (35 мг, 37%) в виде беловатого твердого вещества; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ А); вр. уд. 1.82 мин; m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.43 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.07 - 0.91 (m, 1H).

Пример 157: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

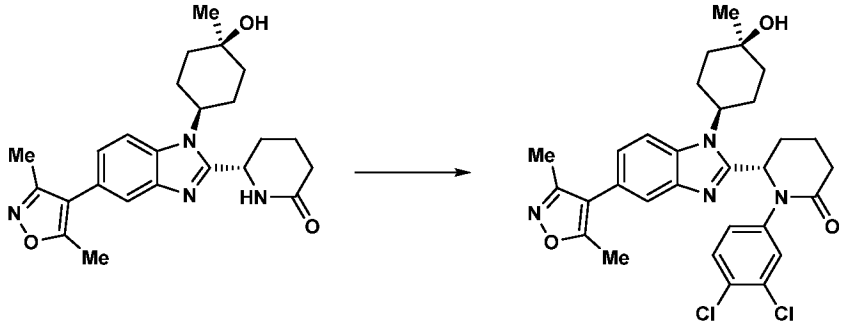
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль), (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (70 мг, 0.166 ммоль), (3-хлор-4-метоксифенил)бороновая кислота (35 мг, 0.188 ммоль) и ДБУ (27 мкл, 0.179 ммоль) нагревали до 70°C в ацетонитриле (2 мл) в течение 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем дополнительно очищали на устройстве Companion (4г колонка, 1-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1s,4R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (25 мг, 0.042 ммоль, 25.5 % выход) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 1.79 мин; m/z 563 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.97 - 0.84 (m, 1H).

Пример 158: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

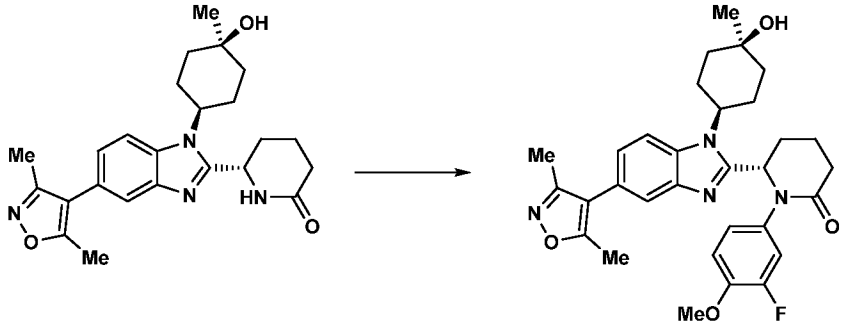
(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль), (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (70 мг, 0.166 ммоль), (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (35 мг, 0.183 ммоль) и ДБУ (27 мкл, 0.179 ммоль) нагревали до 70°C в ацетонитриле (2 мл) в течение 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем дополнительно очищали на устройстве Companion (4г колонка, 1.5-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (19 мг, 19%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.01 мин; m/z 567 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.4 Гц, 1H), 5.81 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 1H).

Пример 159: (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

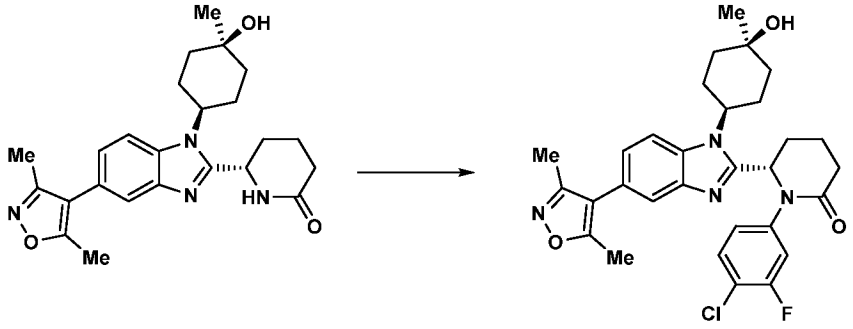
(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль), (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (70 мг, 0.166 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновая кислота (32 мг, 0.188 ммоль) и ДБУ (27 мкл, 0.179 ммоль) нагревали до 70°C в ацетонитриле (2 мл) в течение 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем дополнительно очищали на устройстве Companion (4г колонка, 1.5-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (18 мг, 19%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.72 мин; m/z 547 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 12.8, 2.4 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2 Гц, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Гц, 1H), 5.69 (t, J = 4.5 Гц, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.42 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.00 - 0.79 (m, 1H).

Пример 160: (*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

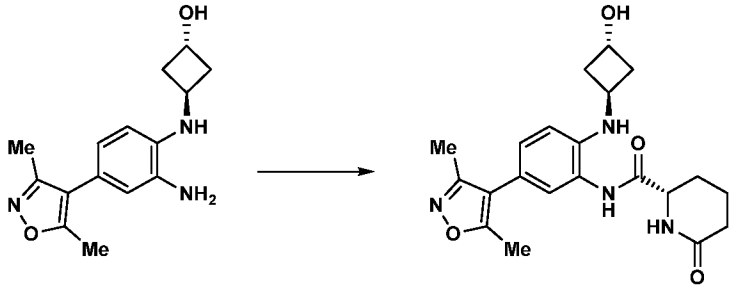
(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (10 мг, 0.022 ммоль), (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (70 мг, 0.166 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (32 мг, 0.184 ммоль) и ДБУ (27 мкл, 0.179 ммоль) нагревали до 70°C в ацетонитриле (2 мл) в течение 18 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем дополнительно очищали на устройстве Companion (4г колонка, 1.5-4% MeOH/ДХМ), в результате чего получали ((*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (20 мг, 21%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.93 мин; m/z 551 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.6 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 10.9, 2.3 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.0 Гц, 1H), 5.79 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.37 (t, J = 12.3 Гц, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.44 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 1H).

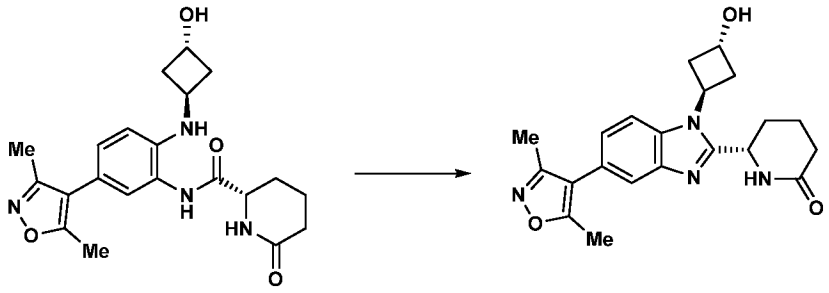
Пример 161: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-*N*-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)амино)фенил)-6-оксо пиперидин-2-карбоксамид



ТЭА (3.06 мл, 21.95 ммоль) добавляли к раствору (1*r*,3*r*)-3-((2-амино-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)амино)циклобутанола (2 г, 7.32 ммоль), (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (1.152 г, 8.05 ммоль) и HATU (3.06 г, 8.05 ммоль) в ДМФА (20 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали на роторном испарителе для удаления основной части ДМФА. Рассыпчатый остаток разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали водой (2 x 50 мл). Органическую фазу собирали при помощи картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали вязкое оранжевое масло. Неочищенный материал очищали хроматографией (80 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции концентрировали под вакуумом, в результате чего получали (S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (587 мг, 20%) в виде коричневого / желтого липкого твердого вещества / пены; вр. уд. 1.38 мин; m/z 399 (M+H)+ (электрораспыление+).

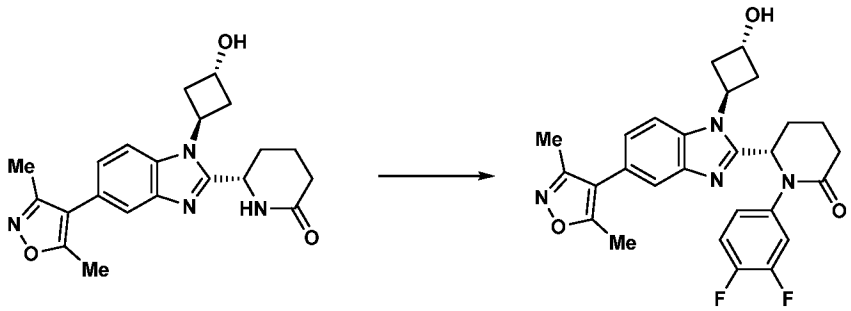
(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(S)-N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)фенил)-6-оксо пиперидин-2-карбоксамид (585 мг, 1.468 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и удаляли растворитель под

вакуумом. Остаток очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% метанол в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (950 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества; вр. уд. 1.18 мин; m/z 381 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

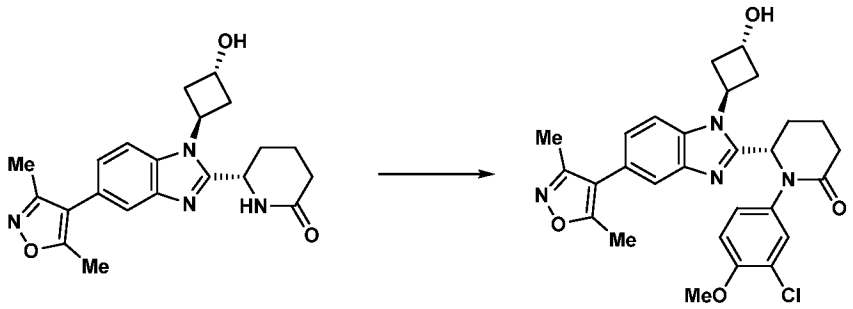


ДБУ (83 мкл, 0.552 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.526 ммоль), CuTMEDA (36.6 мг, 0.079 ммоль) и (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (91 мг, 0.578 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и оксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт (адсорбированный на диоксиде кремния) очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (97 мг, 36%) в виде светло-желтого стеклообразного веществ в виде светло-желтого стеклообразного веществ, которое соскребалось в кристаллическое твердое вещество; вр. уд. 1.70 мин; m/z 493 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.81 – 7.69 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 12.0, 7.4, 2.5 Гц, 1H), 7.33 (dt, J = 10.7, 9.0 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 5.4, 4.0 Гц, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.98 (dt, J = 12.8, 7.8 Гц, 1H),

2.86 (dt, J = 15.0, 7.7 Гц, 1H), 2.60 -2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 2H).

Пример 162: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

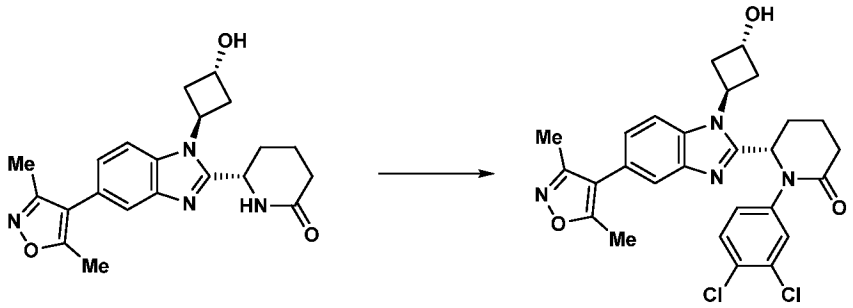
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



ДБУ (83 мкл, 0.552 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.526 ммоль), CuTMEDA (36.6 мг, 0.079 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (108 мг, 0.578 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и диоксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт (адсорбированный на диоксиде кремния) очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование) и обрабатывали ультразвуком с эфиром (удаляя растворитель под вакуумом), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (52 мг, 17%) в форме светло-желтого твердого вещества; вр. уд. 1.69 мин; m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.64 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 5.36 – 5.27 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (dt, J = 12.7, 7.7 Гц, 1H), 2.84 (dt, J = 14.9, 7.7 Гц, 1H), 2.60 – 2.35 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.77 (s, 1H).

Пример 163: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

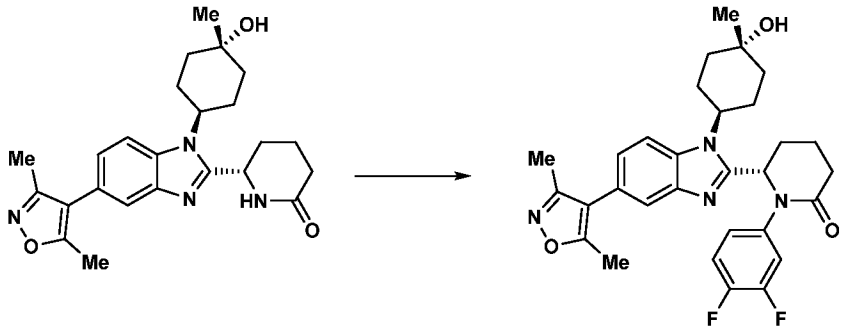
(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



ДБУ (83 мкл, 0.552 ммоль) добавляли к раствору (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.526 ммоль), CuTMEDA (36.6 мг, 0.079 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (110 мг, 0.578 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и диоксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт (адсорбированный на диоксиде кремния) очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование) и обрабатывали ультразвуком с эфиром (удаляя растворитель под вакуумом), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-гидроксицикло бутил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (71 мг, 25%) в форме светло-желтого твердого вещества; вр. уд. 1.90 мин; m/z 525 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.78 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.22 (ddd, J = 21.6, 8.6, 2.0 Гц, 2H), 5.74 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 5.32 (q, J = 8.7 Гц, 2H), 4.55 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 2.99 (dt, J = 12.6, 7.7 Гц, 1H), 2.87 (dt, J = 12.5, 7.6 Гц, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 5H), 2.27 - 2.21 (m, 5H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H).

Пример 164: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

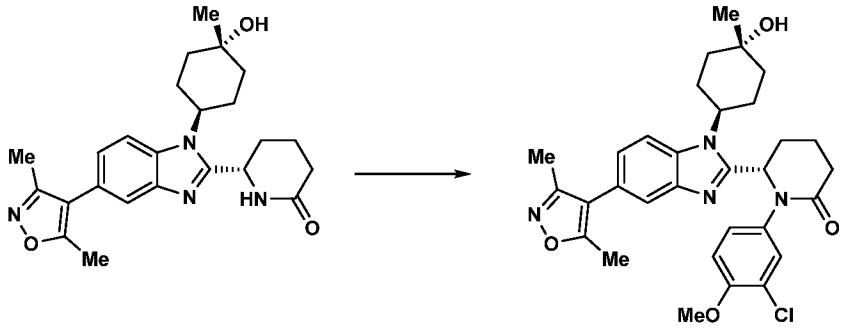
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (13.79 мг, 0.030 ммоль) добавляли к раствору (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (96.5 мг, 0.228 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (54.1 мг, 0.343 ммоль) и ДБУ (0.038 мл, 0.251 ммоль) в ацетонитриле (3.0 мл, 57.4 ммоль) нагревали до 70°C в течение 6 ч. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (20 мг) и продолжали перемешивание при той же температуре в течение ещё 16 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 1-3%; изократический режим с 3%, затем 10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (56 мг, 44%) в виде коричнево-желтого твердого вещества; вр. уд. 1.84 мин; m/z 535 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dd, J = 12.8, 8.8 Гц, 1H).

Пример 165: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

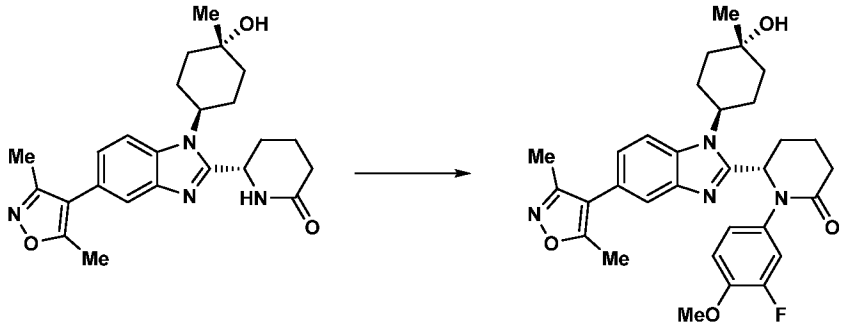
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



CuTMEDA (13.79 мг, 0.030 ммоль) добавляли к раствору (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (63.9 мг, 0.343 ммоль), (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (96.5 мг, 0.228 ммоль) и ДБУ (0.038 мл, 0.251 ммоль) в ацетонитриле (3.0 мл, 57.4 ммоль) нагревали до 70°C в течение 6ч, затем добавляли еще (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (20 мг) и продолжали перемешивание в течение 22 ч. Добавляли CuTMEDA (14 мг) и нагревали реакционную смесь в течение ещё 3 ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12 г колонка, 1-3%; изократический режим, затем 10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметил изоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (52.7 мг, 39%) в виде коричнево-элтого твердого вещества; вр. уд. 1.81 мин; m/z 564 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.74 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m+s, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 1H).

Пример 166: (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

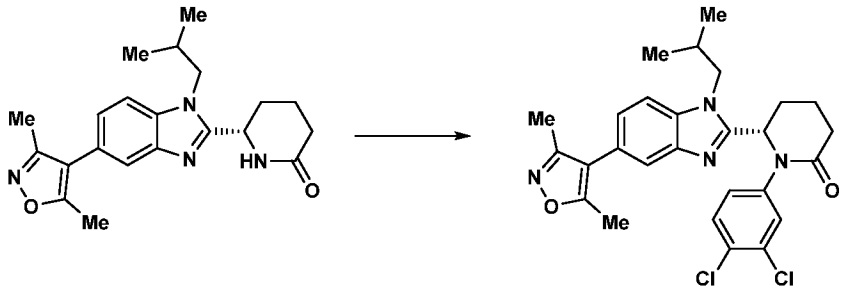


CuTMEDA (13.79 мг, 0.030 ммоль) добавляли к раствору (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (58.2 мг, 0.343 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (58.2 мг, 0.343 ммоль) и ДХМ (0.30 мл, 4.66 ммоль) в ацетонитриле (3.0 мл, 57.4 ммоль) нагревали до 70°C в течение 6ч. Добавляли 3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (20 мг), затем нагревали в течение 6ч, затем смесь перемешивали в течение 22 ч при той же температуре, после чего добавляли еще CuTMEDA (14 мг) и нагревали реакционную смесь в течение ещё 3ч. Смесь концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 1-3% MeOH/ДХМ, затем изократический режим и повышение до 10% MeOH), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[*d*] имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (52 мг, 40%) в виде бежевого твердого вещества; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ C); вр. уд. 1.71 мин; m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.4 Гц, 1H), 7.02 (t, J = 9.1 Гц, 1H), 6.96 (ddd, J = 2.4, 1.1 Гц, 1H), 5.72 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m+s,

5H), 2.28 - 2.16 (m+s, 4H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (s, 3H), 1.02 (m, 1H).

Пример 167: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

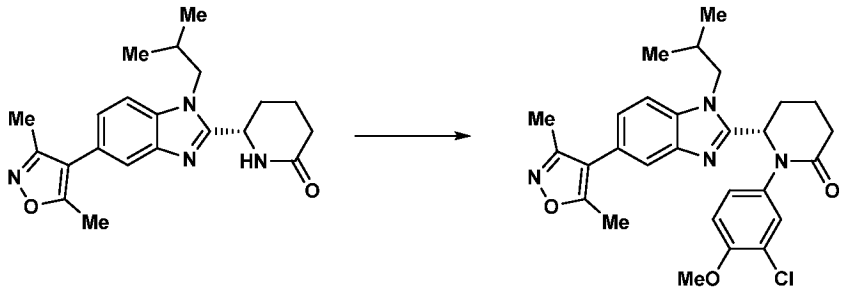


ДБУ (86 мкл, 0.573 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.546 ммоль), CuTMEDA (38.0 мг, 0.082 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (115 мг, 0.600 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и диоксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт (адсорбированный на диоксиде кремния) очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали ультразвуком с эфиром, а твердое вещество собирали фильтрацией, в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дихлор фенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (49 мг, 17%) в виде светло-бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.37 мин; m/z 511 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.4 Гц, 1H), 7.02 (t, J = 9.1 Гц, 1H), 6.96 (ddd, J = 2.4, 1.1 Гц, 1H), 5.72 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m+s, 5H), 2.28 - 2.16 (m+s,

4H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (s, 3H), 1.02 (m, 1H).

Пример 168: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

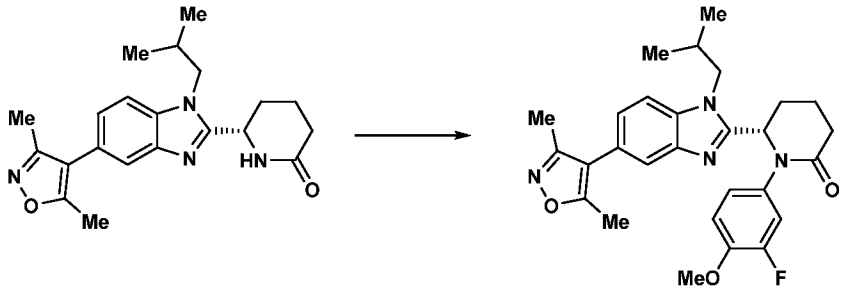


ДБУ (86 мкл, 0.573 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.546 ммоль), CuTMEDA (38.0 мг, 0.082 ммоль) и (3-хлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (112 мг, 0.600 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и диоксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт предадсорбировали на оксиде кремния и очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), и наконец обрабатывали ультразвуком с диэтиловым эфиром (удаляя растворитель под вакуумом), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (55 мг, 19%) в виде светло-розового/фиолетового твердого вещества; вр. уд. 2.14 мин; m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: вр. уд. 2.14 мин; m/z 547 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (dd, J = 1.6, 0.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 0.7 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.51 (dd, J = 5.6, 3.1 Гц, 1H), 3.95 (dd, J = 14.6, 6.8 Гц, 1H), 3.89 – 3.73 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.0 Гц, 1H),

2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.75 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.48 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

Пример 169: (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

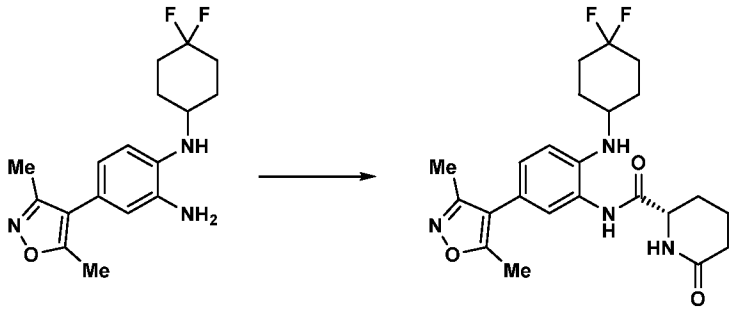


ДБУ (86 мкл, 0.573 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (200 мг, 0.546 ммоль), CuTMEDA (38.0 мг, 0.082 ммоль) и (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (102 мг, 0.600 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и диоксид кремния и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт (адсорбированный на диоксиде кремния) очищали хроматографией (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование) и обрабатывали ультразвуком с эфиром (удаляя растворитель *под вакуумом*), в результате чего получали (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (27 мг, 10%) в виде светло-розового/фиолетового твердого вещества; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ F); вр. уд. 2.06 мин; m/z 491 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: δ 7.73 (dd, J = 1.6, 0.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 0.6 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.6 Гц, 1H), 7.11 – 6.90 (m, 3H), 5.49 (dd, J = 5.5, 3.1 Гц, 1H), 3.94 (dd, J = 14.5, 6.7 Гц, 1H), 3.83 (dd, J = 14.5, 8.7 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 13.4, 5.2

Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.48 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

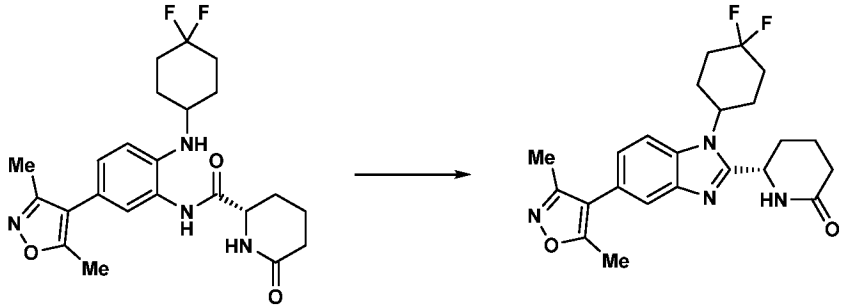
Пример 170: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-*N*-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид



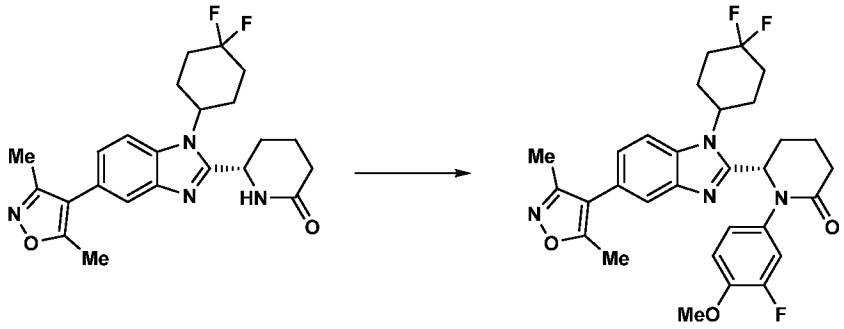
HATU (1.4 г, 3.68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору ТЭА (0.6 мл, 4.30 ммоль), (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 3.49 ммоль) и **промежуточного соединения C12** (1.0 г, 3.11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-25% ТГФ/ДХМ) и растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-*N*-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (1.5 г, 97%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.94 мин; m/z 447 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



(*S*)-*N*-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин -2-карбоксамид (1.5 г, 3.02 ммоль) нагревали до 80°C в уксусной кислоте (25 мл) в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в ДХМ:MeOH:DEA (20:2.5:2.5, 25 мл) и концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 15-75% ТГФ/ДХМ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (878 мг, 67%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.78 мин; m/z 429 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

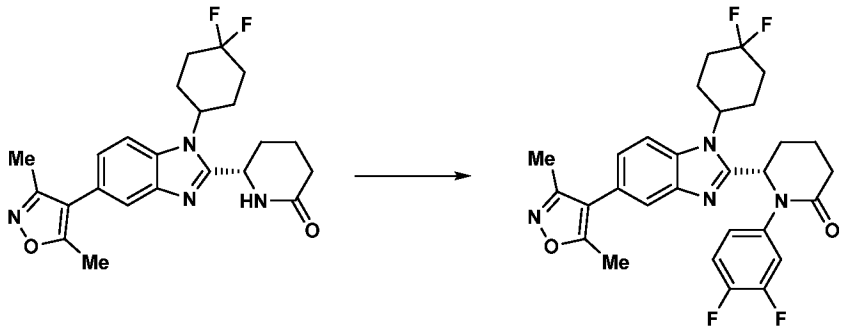


CuTMEDA (55 мг, 0.118 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (100 мг, 0.233 ммоль) в пиридине (5 мл), затем перемешивали при 40°C в течение 15 минут. Добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (100 мг, 0.588 ммоль) добавляли, затем смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), затем промывали водой (3 x 25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили

(MgSO4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-25% ТГФ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (106 мг, 81%) в форме белого твердого вещества; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ B); вр. уд. 2.18 мин; m/z 597 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.10 (dd, J = 12.7, 2.4 Гц, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2 Гц, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Гц, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 1.85 (m, 8H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 1H).

Пример 171: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

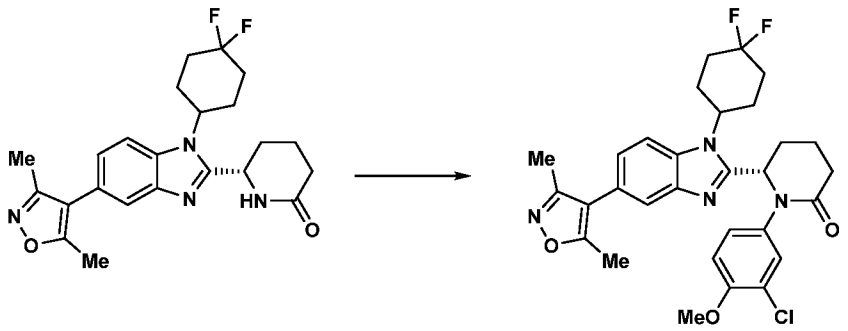


CuTMEDA (28 мг, 0.060 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.116 ммоль) и ДБУ (35 мкл, 0.232 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), затем смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (35 мг, 0.222 ммоль), затем смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Смесь концентрировали на рассыпном оксиде кремния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 5-25% ТГФ/ДХМ), в

результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он (35 мг, 53%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.27 мин; m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 0H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H).

Пример 172: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

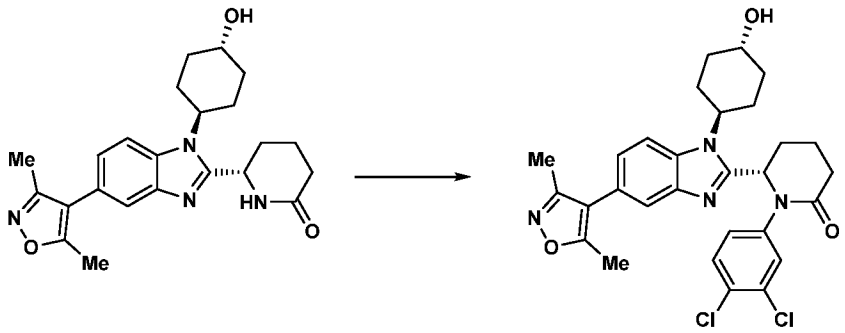


CuTMEDA (50 мг, 0.108 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (75 мг, 0.175 ммоль) в пиридине (5 мл), затем перемешивали при 40°C в течение 15 минут. Добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (100 мг, 0.536 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), затем промывали водой (3 x 25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-25% ТГФ), затем растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметил изоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (35 мг, 0.060 ммоль,

34.4 % выход) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.26 мин; m/z 569 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d_6-ДМСО) δ: 7.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.23 - 1.98 (m, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 1H).

Пример 173: (*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

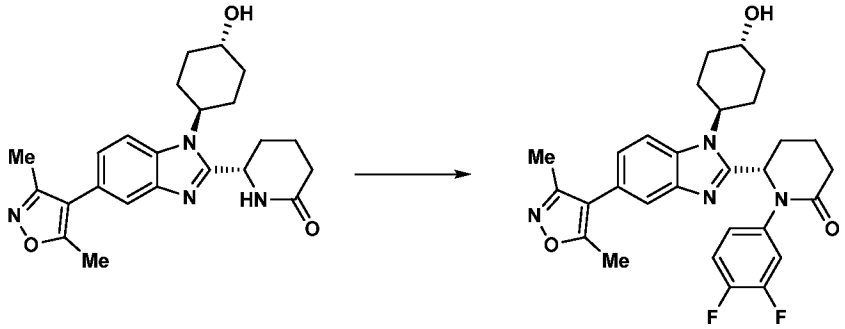
(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (157 мг, 0.384 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (89 мг, 0.192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (183 мг, 0.961 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 80°C в течение 48 ч. вр. уд. 1.86 мин; m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.1, 4.0, 1.9 Гц, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 4.31 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 3.74 – 3.53 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.23 (m, 6H), 2.03 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 1H), 1.35 (m, 4H).

Пример 174: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

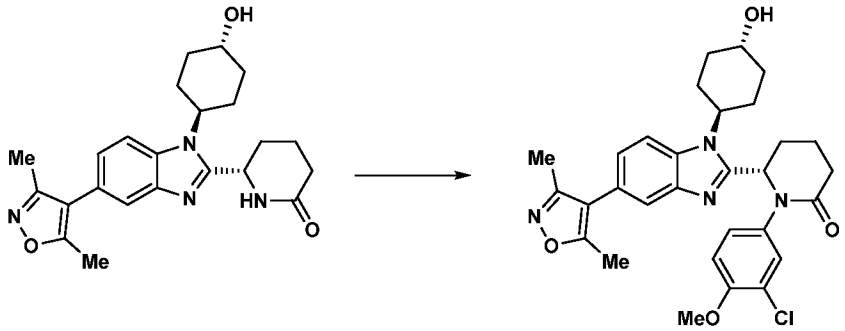
(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидрокси циклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (157 мг, 0.384 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (89 мг, 0.192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (152 мг, 0.961 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительными порциями воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (54 мг, 27%) в виде беловатого твердого вещества;. энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (общий способ D); вр. уд. 1.86 мин; m/z 521 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.76 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.1, 4.0, 1.9 Гц, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 4.31 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 3.74 – 3.53 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.23 (m, 6H), 2.03 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 1H), 1.35 (m, 4H).

Пример 175: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

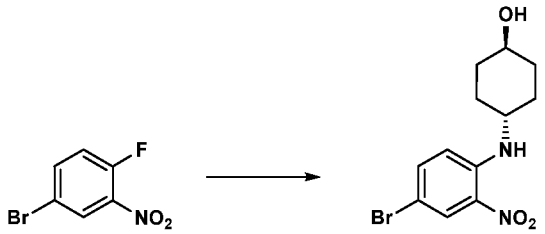
(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (157 мг, 0.384 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (89 мг, 0.192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дихлорфенил)бороновая кислота (183 мг, 0.961 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 80°C в течение 48 ч.

Пример 176: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

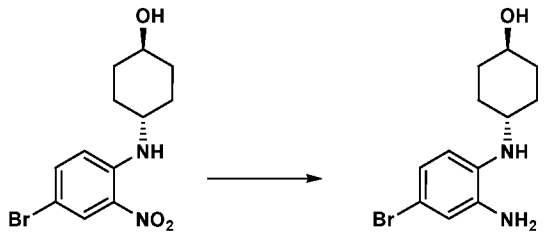
***Транс*-(1*r*,4*r*)-4-((4-бром-2-нитрофенил)амино)циклогексанол**



4-бром-1-фтор-2-нитробензол (2.85 мл, 23.14 ммоль), *транс*-(1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексанол (4.00 г, 34.7 ммоль) и ТЭА (6.45 мл, 46.3 ммоль) нагревали с

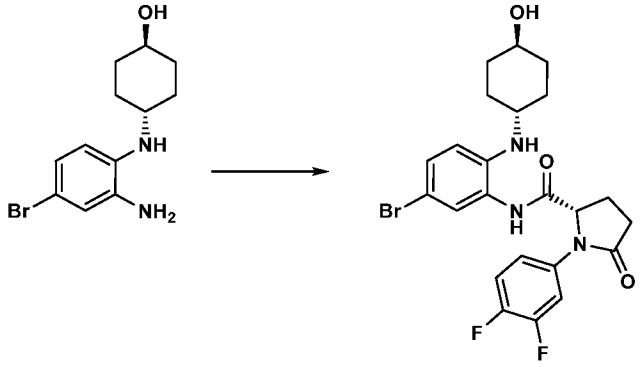
обратным холодильником в ТГФ (83 мл, 1018 ммоль) в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем растворители выпаривали *под вакуумом* и разделяли оранжевый остаток между EtOAc (100 мл) и ДХМ (100 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2 x 100 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Раствор концентрировали на рассыпном силикагеле. Силикат очищали хроматографией на устройстве Companion (80г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан, в результате чего получали *транс*-(1*r*,4*r*)-4-((4-бром-2-нитрофенил)амино) циклогексанол (5.79, 78%) выделяли в виде оранжевого твердого вещества; вр. уд. 2.22 мин; m/z 316 (M+H)+ (электрораспыление+).

транс-(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-бромфенил)амино)циклогексанол



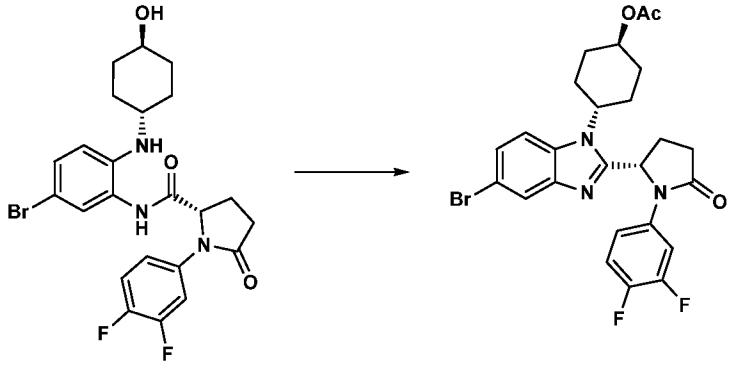
Транс-(1*r*,4*r*)-4-((4-бром-2-нитрофенил)амино)циклогексанол (5.79 г, 18.37 ммоль) и гидроксид аммония(11.45 мл, 294 ммоль) растворяли в ТГФ (175 мл, 2131 ммоль) и воде (174 мл, 9682 ммоль), добавляли дитионат натрия (37.9 г, 184 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали *под вакуумом*, в результате чего получали *транс*-(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-бромфенил)амино)циклогексанол (3.87 г, 72%) в виде розового твердого вещества; вр. уд. 1.16 мин; m/z 285 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-*N*-(5-бром-2-((*транс*-(1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид



DIPEA (1.646 мл, 9.42 ммоль) добавляли к раствору *транс*-(1*r*,4*r*)-4-((2-амино-4-бромфенил)амино)циклогексанола (1.8 г, 6.31 ммоль), (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (1.0 г, 4.15 ммоль) и HATU (1.863 г, 4.90 ммоль) в ДМФА (12.55 мл, 162 ммоль). Коричневый раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), после чего разделяли слои. Органическую фазу промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), концентрировали *под вакуумом,* в результате чего получали неочищенное темное масло (3.3 г), которое очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (40г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали (*S*)-*N*-(5-бром-2-((*транс*-(1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (1.36 г, 68%) в виде серо-фиолетовой пленки; вр. уд. 1.98 мин; m/z 508 (M+H)+ (электрораспыление+).

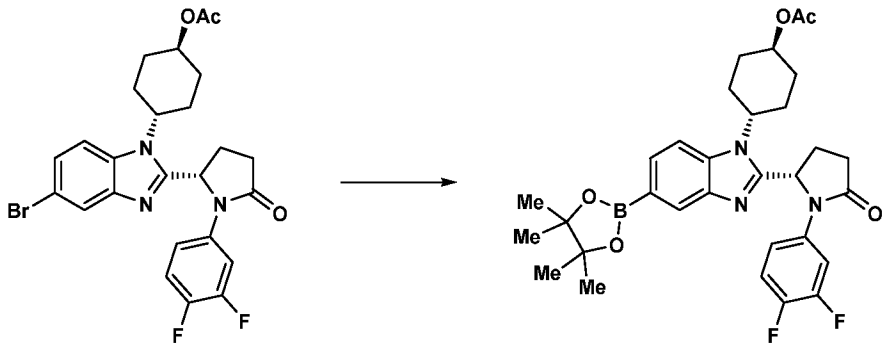
***Транс*-(1*r*,4*r*)-4-(5-бром-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексилацетат**



(*S*)-*N*-(5-бром-2-((*транс*-(1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)фенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (1.36 г, 2.68 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10.72 мл, 187 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 72 ч.

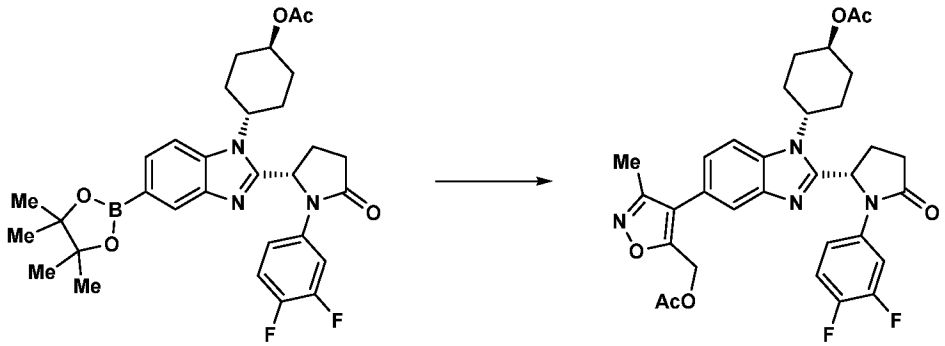
Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенное коричневое масло очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10). Нужные фракции концентрировали, растворяли остаток в ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2*50 мл). Органическую фазу сушили при помощи сепаратора фаз и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали (S)-5-(5-бром-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (365 мг, 26%) выделяли в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.36 мин; m/z 534 (M+H)+ (электрораспыление+).

Транс-(1*r*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексилацетат 1555-88



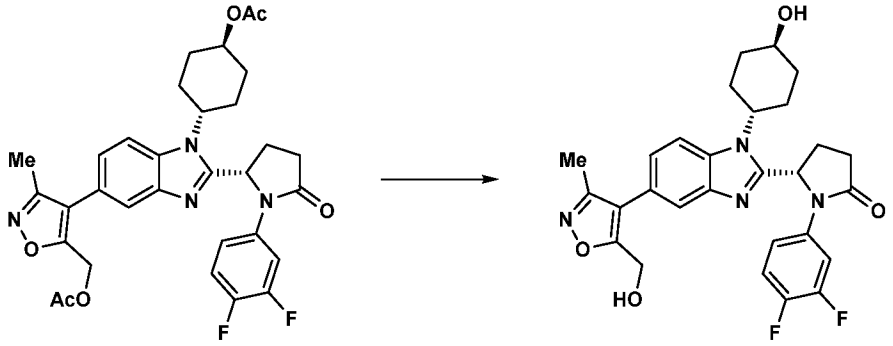
К раствору *транс*-(1*r*,4*r*)-4-(5-бром-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексилацетата (0.345г, 0.648 ммоль) и *бис*-(пинаколато)дибора (0.247 г, 0.972 ммоль) в 1,4-диоксане (5.40 мл, 0.648 ммоль) добавляли бикарбонат калия (0.204 г, 2.074 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0.045 г, 0.062 ммоль). Смесь дегазировали азотом и нагревали при 85°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до КТ и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на устройстве Companion (12г колонка, 0-100% AcOEt / ДХМ), в результате чего получали транс-(1*r*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексилацетат (0.244 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.45 мин; m/z 580 (M+H)+ (электрораспыление+).

(4-(1-(*транс*-(1*r*,4*s*)-4-ацетоксициклогексил)-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метилацетат



Смесь воды (0.293 мл, 16.26 ммоль) и транс-(1r,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклогексилацетата (0.244 г, 0.421 ммоль) и (4-бром-3-метилизоксазол-5-ил)метилацетата (0.068 г, 0.292 ммоль) в PdCl2(dppf) (0.021 г, 0.029 ммоль) и карбонате калия (0.121 г, 0.877 ммоль) продували азотом (N2) в течение 10 мин. Затем добавляли 1,4-диоксан (1.626 мл, 19.01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали *под вакуумом*. Органический слой концентрировали *под вакуумом*, затем очищали флэш-хроматографией (12 г, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), затем при помощи колонки для флэш-хроматографии (12 г, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали (4-(1-(транс-(1r,4r)-4-ацетоксициклогексил)-2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метилацетат (100 мг, 39%) выделяли в виде коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.17 мин; m/z 607 (M+H)+ (электрораспыление+).

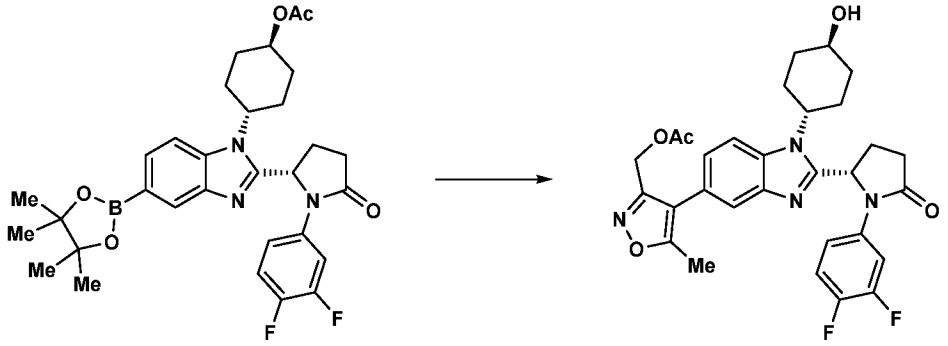
(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



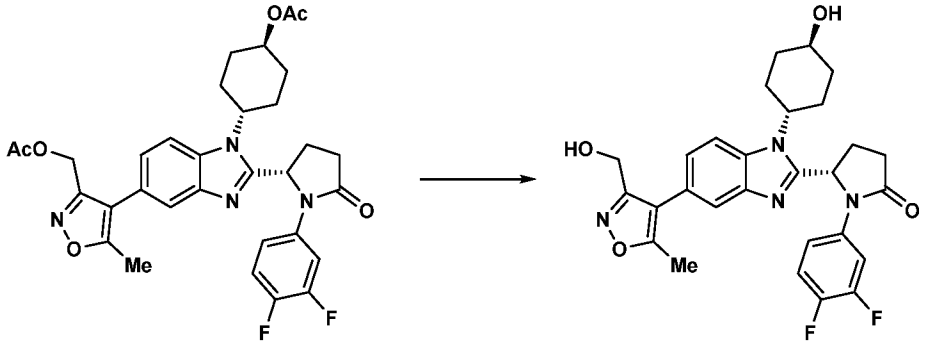
(4-(1-(*транс*-(1*r*,4*s*)-4-ацетоксициклогексил)-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метилацетат (107 мг, 0.123 ммоль) разбавляли в MeOH (4.995 мл, 123 ммоль). Добавляли карбонат калия (171 мг, 1.235 ммоль) и перемешивали суспензию при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем твердые вещества растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали ультразвуком и загружали на силикагель в сухом виде. Соединение очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (30 мг, 46%) выделяли в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.55 мин; m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (dt, J = 10.7, 9.2 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 5.42 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.56 - 4.39 (m+d, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.36 (m, 2H).

Пример 177: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(4-(1-((1*r*,4*S*)-4-ацетоксициклогексил)-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метилацетат



(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((*1r,4S*)-4-гидроксициклогексил)-5-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

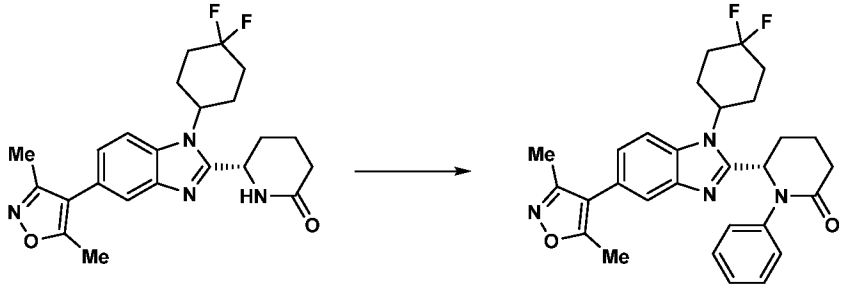


(4-(1-((1*r*,4*S*)-4-ацетоксициклогексил)-2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метилацетат (36.9 мг, 0.054 ммоль) разбавляли в MeOH (2166 мкл, 53.5 ммоль). Добавляли карбонат калия (22.19 мг, 0.161 ммоль) и перемешивали суспензию при к.т. в течение 2ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, а затем твердое вещество растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали ультразвуком и загружали на силикагель в сухом виде. Это соединение очищали при помощи хроматографической колонки (ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), в результате чего получали (S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-5-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (8 мг, 28%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.61 мин; m/z 523 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.38 (q, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 5.42 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.54 - 4.40 (m+d, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H),

2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 2H).

Пример 178: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он

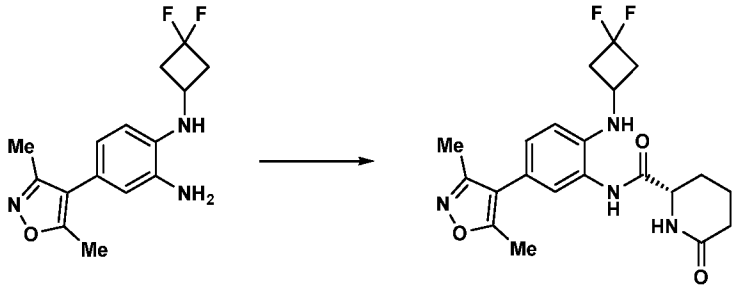
(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он



CuTMEDA (60 мг, 0.129 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (70 мг, 0.163 ммоль) в пиридине (3 мл), при 40°C, затем перемешивали в течение 15 минут. Добавляли фенилбороновую кислоту (100 мг, 0.820 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (2 x 15 мл), а затем насыщенным солевым раствором (15 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ). Продукт растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали ((*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он (64 мг, 74%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.12 мин; m/z 505 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.73 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 6H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 4.62 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 1.79 (m, 9H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).

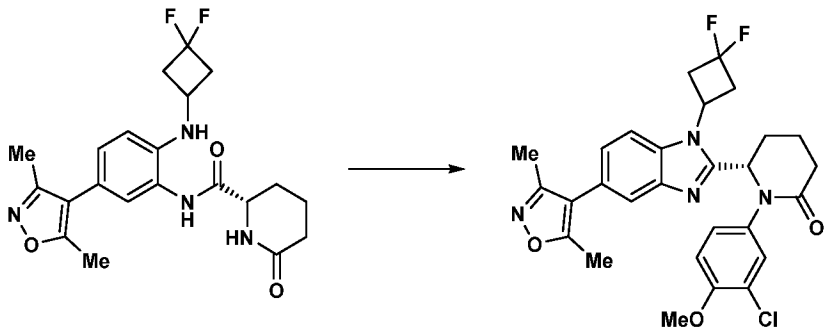
Пример 179: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-*N*-(2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид



ТЭА (1.58 мл, 11.35 ммоль) добавляли к раствору N^1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина (1.11 г, 3.78 ммоль), (*S*)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (0.596 г, 4.16 ммоль) и HATU (1.583 г, 4.16 ммоль) в ДМФА (10 мл), затем перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл) пропускали через картридж для разделения фаз PhaseSep и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали (*S*)-*N*-(2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамид (751 мг, 46%) в виде вазкого красно-коричневого масла; вр. уд. 1.78 мин; m/z 419 (M+H)+ (электрораспыление+).

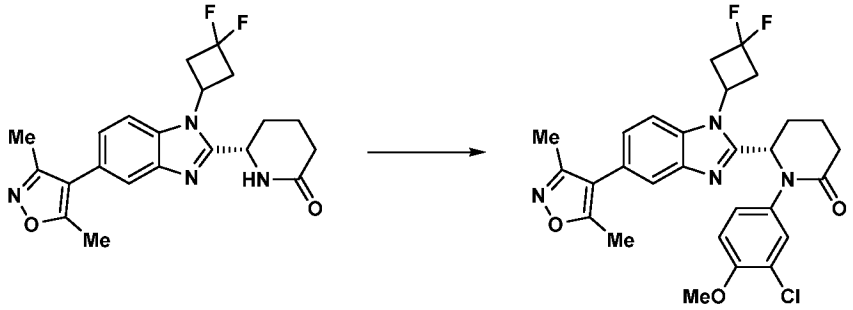
(*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он



Раствор (*S*)-*N*-(2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-6-оксопиперидин-2-карбоксамида (1.58 г, 3.78 ммоль) в уксусной

кислоте (5 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли *под вакуумом*, неочищенный продукт разбавляли в минимальном количестве ДХМ и очищали хроматографией (40 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (497 мг, 32%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин; m/z 401 (M+H)+ (электрораспыление+).

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он

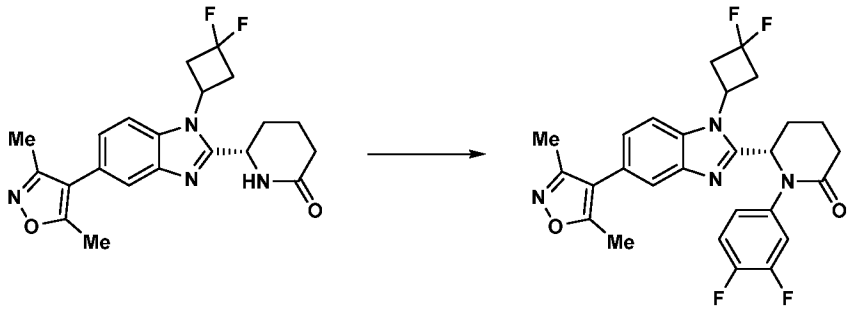


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.250 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (58.0 мг, 0.125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (116 мг, 0.624 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-4% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (74 мг, 55%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.17 мин; m/z 541 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 0.6 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.01

(d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.69 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 5.14 (dq, J = 8.8, 3.7 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 – 3.33 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.77 (s, 1H).

Пример 180: (S)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-он

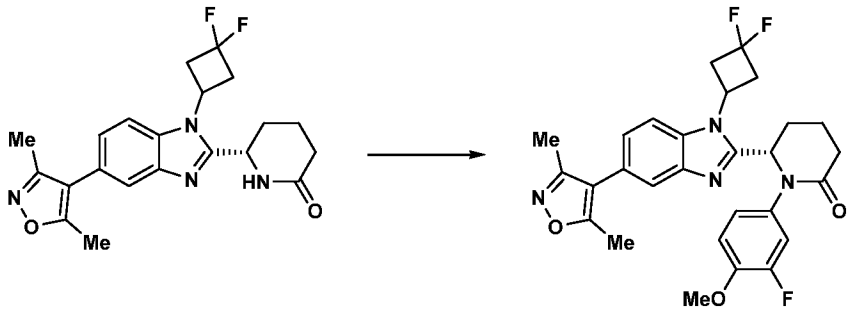


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.250 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (58.0 мг, 0.125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (99 мг, 0.624 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (4 г силикагеля, 0-4% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (S)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-он (78 мг, 60%) в виде беловатого твердого вещества; вр. уд. 2.18 мин; m/z 513 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 1H), 5.14 (td, J = 8.5, 3.7 Гц, 1H), 3.58 – 3.33 (m, 2H),

3.10 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

Пример 181: (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

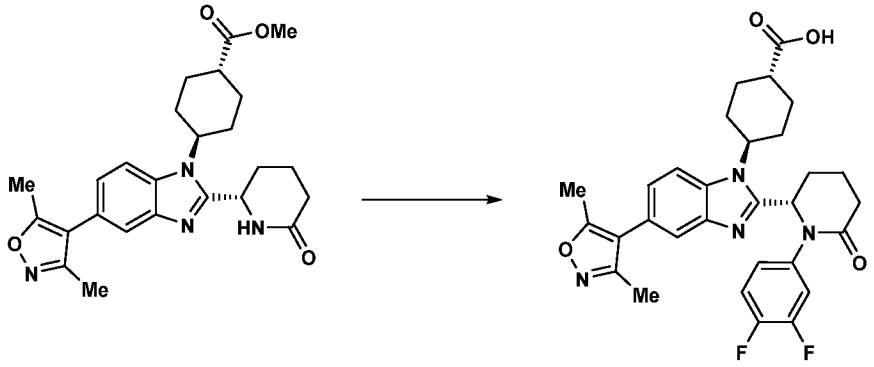


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.250 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (58.0 мг, 0.125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (106 мг, 0.624 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-4% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (85 мг, 64%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 2.09 мин; m/z 525 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.3 Гц, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 5.68 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 5.14 (td, J = 8.4, 3.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (dt, J = 16.8, 8.5 Гц, 1H), 3.36

- 3.26 (m, 2H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

Пример 182: (1*S*,4*r*)-метил 4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилат

(1*S*,4*r*)-метил 4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилат

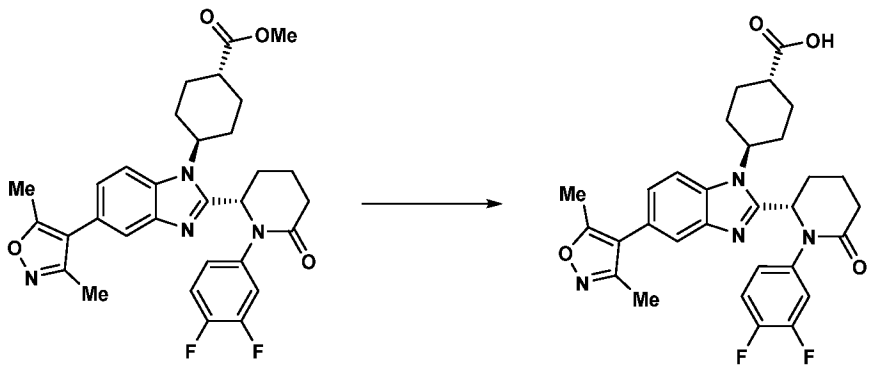


CuTMEDA (0.722 г, 1.554 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1*S*,4*r*)-метил-4-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((*S*)-6-оксопиперидин-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (1.4 г, 3.11 ммоль) в пиридине (37.4 мл, 463 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (1.300 г, 8.23 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 2.5 ч, затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали зеленый остаток, который разбавляли этилацетатом (100 мл) и фильтровали через слой целита для того чтобы удалить соли меди. Органическую фазу промывали водой (3 x 100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на устройстве Companion (24г колонка, ДХМ/MeOH: от 100/90 до 90/10), затем очищали флэш-хроматографией (12 г, ДХМ/AcOEt: от 100/90 до 0/100), в результате чего получали (1*S*,4*r*)-метил 4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилат (1.0 г, 55%) выделяли в

виде розоватой пены; вр. уд. 2.15 мин; m/z 563 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.78 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H).

Пример 183: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота

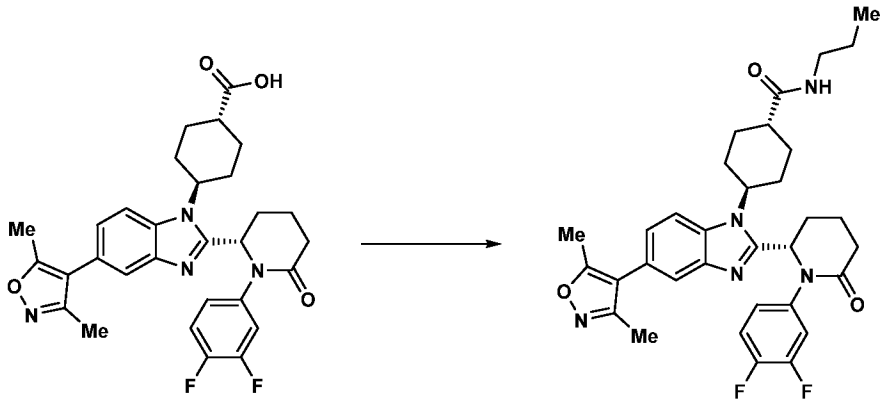


Раствор LiOH (0.054 г, 2.240 ммоль) в воде (15.85 мл, 880 ммоль) добавляли к раствору (1*S*,4*r*)-метил 4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (0.900 г, 1.600 ммоль) в ТГФ (15.86 мл, 194 ммоль). Раствор перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. при к.т., добавляли водный 1M раствором HCl (3 мл) (pH=2). Полученное белое твердое вещество фильтровали, промывали водой (3 x 10 мл), промывали диэтиловым эфиром (3 x 5 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 40 °C в течение 15 ч, в результате чего получали (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновую кислоту (698 мг, 77%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.86 мин; m/z 549 (M+H)+

(электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 12.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 0H), 5.80 (t, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H).

Пример 184: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-пропилциклогексан карбоксамид

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-пропилциклогексан карбоксамид

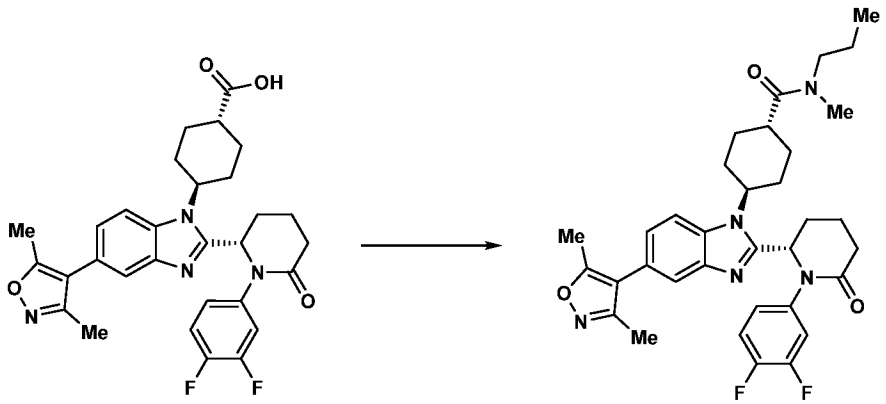


DIPEA (0.040 мл, 0.228 ммоль) добавляли к раствору пропан-1-амина (8.23 мкл, 0.100 ммоль), (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (50 мг, 0.091 ммоль) и HATU (45.0 мг, 0.118 ммоль) в ДМФА (0.303 мл, 3.91 ммоль). Коричневый раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем реакционную смесь разбавляли в AcOEt (30 мл) и промывали водой (3 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органические вещества сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали бежевую пену в качестве неочищенного материала. Этот неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/AcOEt: от 100/90 до 0/100), в результате чего получали (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-

дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-пропилциклогексан карбоксамид (36 мг, 66% выход) выделяли в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.99 мин; m/z 590 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 5.79 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.02 (q, J = 6.5 Гц, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.93 - 1.74 (m, 4H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.41 (h, J = 7.3 Гц, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

Пример 185: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-метил-*N*-пропилциклогексанкарбоксамид

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-метил-*N*-пропилциклогексанкарбоксамид

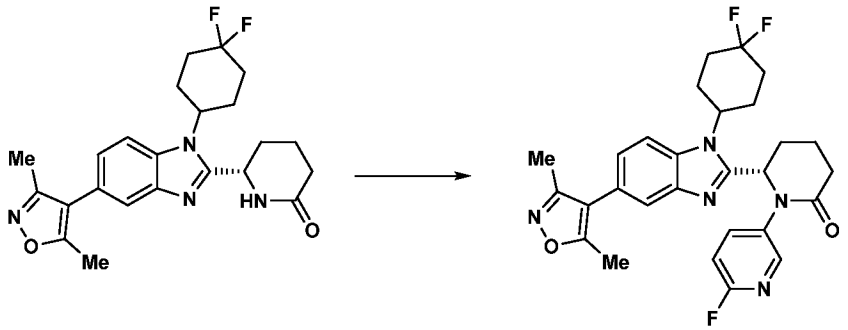


DIPEA (0.040 мл, 0.228 ммоль) добавляли к раствору N-метилпропан-1-амина (10.27 мкл, 0.100 ммоль), (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметил изоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (50 мг, 0.091 ммоль) и HATU (45.0 мг, 0.118 ммоль) в ДМФА (0.303 мл, 3.91 ммоль). Желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли в AcOEt (30 мл) и промывали водой (3 x 20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органические вещества сушили при помощи MgSO4, фильтровали и бежевую пену в качестве неочищенного

материала, которую очищали флэш-хроматографией на устройстве Companion (4 г, ДХМ/AcOEt: от 100/90 до 0/100), в результате чего получали ((1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-метил-*N*-пропилциклогексанкарбоксамид (35.1 мг, 62%) в виде желтого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.12 мин; m/z 604 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (ddd, J = 8.5, 4.9, 1.7 Гц, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.37 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (s, 1.6H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (s, 11.4H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m+d, 6H), 2.29 - 2.13 (m+d, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.46 (h, J = 7.3 Гц, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Гц, 1.4H), 0.81 (t, J = 7.4 Гц, 1.6H).

Пример 186: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он

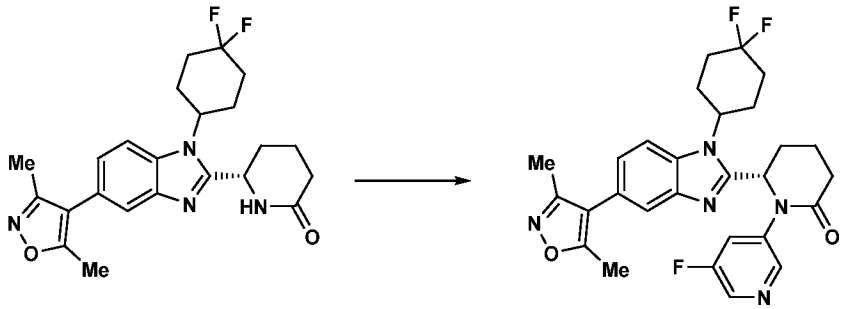


CuTMEDA (60 мг, 0.129 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (70 мг, 0.163 ммоль) в пиридине (3 мл) при 40 °C, затем перемешивали в течение 15 минут. Добавляли (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (100 мг, 0.710 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (2 x 15 мл), а затем насыщенным солевым раствором (15 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на

устройстве Companion (4г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ). Продукт растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторцикло гексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он (11 мг, 12%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 2.10 мин; m/z 524 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.7, 7.3, 2.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 3.0 Гц, 1H), 5.77 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.63 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 2.60 (dt, J = 9.2, 5.3 Гц, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 34.4, 15.8 Гц, 5H), 1.96 (d, J = 12.1 Гц, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H).

Пример 187: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-он

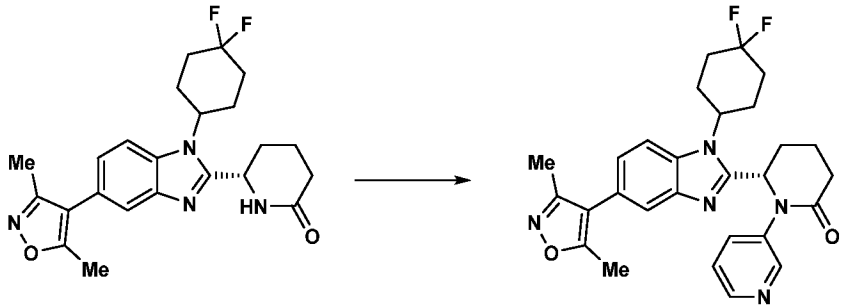


CuTMEDA (60 мг, 0.129 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (70 мг, 0.163 ммоль) в пиридине (3 мл) при 40 °C, затем перемешивали в течение 15 минут. Добавляли (5-фторпиридин-3-ил)бороновая кислота (100 мг, 0.710 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (2 x 15 мл), а затем насыщенным солевым раствором (15 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ). Продукт растирали в диэтиловом эфире, в результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-

5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор пиридин-3-ил)пиперидин-2-он (5 мг, 6%) в форме белого твердого вещества; ; вр. уд. 2.06 мин; m/z 524 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.38 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.34 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.3, 2.7, 1.9 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 5.85 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (t, J = 23.0 Гц, 5H), 1.98 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.42 (d, J = 12.5 Гц, 1H).

Пример 188: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-2-он

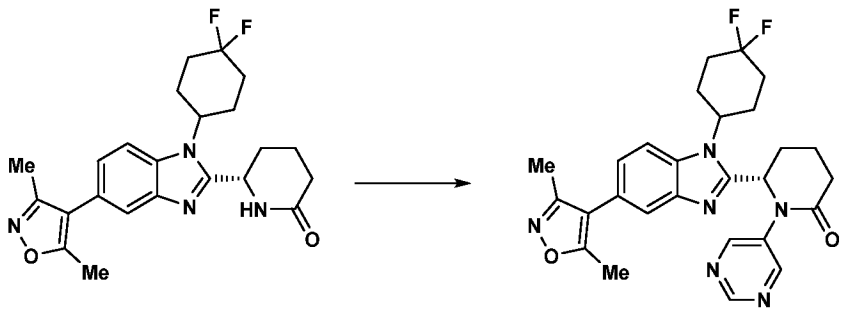


CuTMEDA (60 мг, 0.129 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (100 мг, 0.233 ммоль) в пиридине (3 мл) при 40 °C, затем перемешивали в течение 15 минут. Добавляли пиридин-3-илбороновую кислоту (100 мг, 0.814 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (2 x 15 мл), а затем насыщенным солевым раствором (15 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем очищали препаративной ВЭЖХ (Waters, кислотные условия (0.1% муравьиной кислоты), кислотные условия, колонка Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19x50 мм, 25-70% MeCN в воде), в результате чего получали (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-

диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-2-он (26 мг, 21%) в форме белого твердого вещества; вр. уд. 1.87 мин; m/z 506 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.43 (dd, J = 2.5, 0.7 Гц, 1H), 8.32 (dd, J = 4.7, 1.5 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.1, 4.7, 0.8 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 5.79 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.90 (m, 7H), 1.83 (s, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H).

Пример 195: (*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-2-он



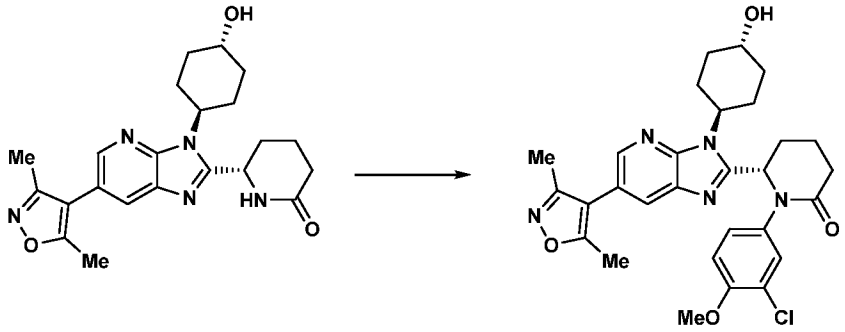
CuTMEDA (27.1 мг, 0.058 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она (50 мг, 0.117 ммоль) в пиридине (2 мл, 24.73 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли пиримидин-5-илбороновую кислоту (38.3 мг, 0.309 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), затем промывали водой (3 x 25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24г колонка, 0-10% MeOH/ДХМ), в результате чего получали ((*S*)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-2-он (8 мг, 13%) в виде бесцветного твердого вещества; вр. уд. 1.96 мин; m/z 507 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-

ДМСО) δ: 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 5.89 (t, J = 4.5 Гц, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H).

Общий E: Неконвергентный подход к получению аналогов азабензимидазола

Пример 189 (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

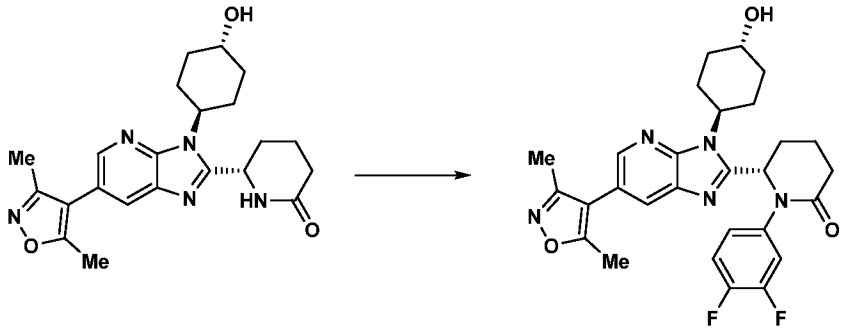


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.244 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (56.7 мг, 0.122 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (114 мг, 0.611 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (66 мг,

49%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.76 мин; m/z 550 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.30 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.79 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.69 – 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.72 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.16 – 1.06 (m, 1H).

Пример 190: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

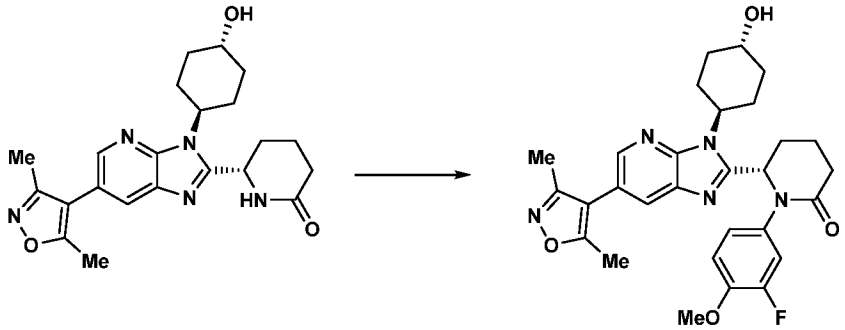


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.244 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (56.7 мг, 0.122 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновая кислота (96 мг, 0.611 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в

результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (61 мг, 47%) в виде твердого вещества сливочного цыета; вр. уд. 1.77 мин; m/z 522 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 5.82 (t, J = 4.5 Гц, 1H), 4.71 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.67 – 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.87 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 1.76 (t, J = 15.8 Гц, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.20 (d, J = 12.5 Гц, 1H).

Пример 191: (*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

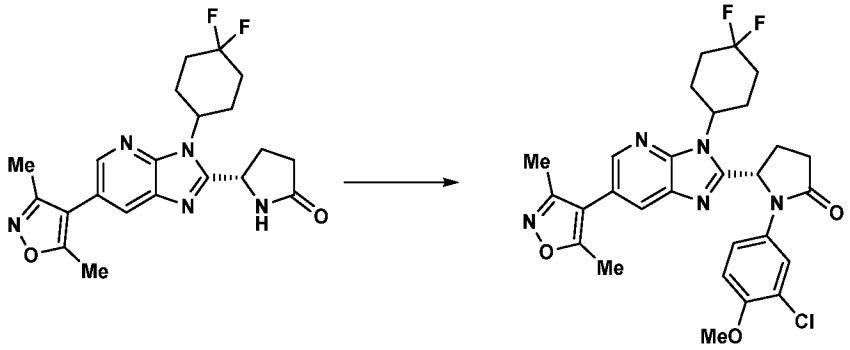


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (100 мг, 0.244 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (56.7 мг, 0.122 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (104 мг, 0.611 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток

очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в результате чего получали (*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил) пиперидин-2-он (59 мг, 45%) в виде бежевого твердого вещества; вр. уд. 1.70 мин; m/z 534 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 12.7, 2.4 Гц, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 5.77 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.67 – 2.37 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 1.38 (t, J = 13.6 Гц, 2H), 1.11 (m, 2H).

Пример 192: (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил) пирролидин-2-он

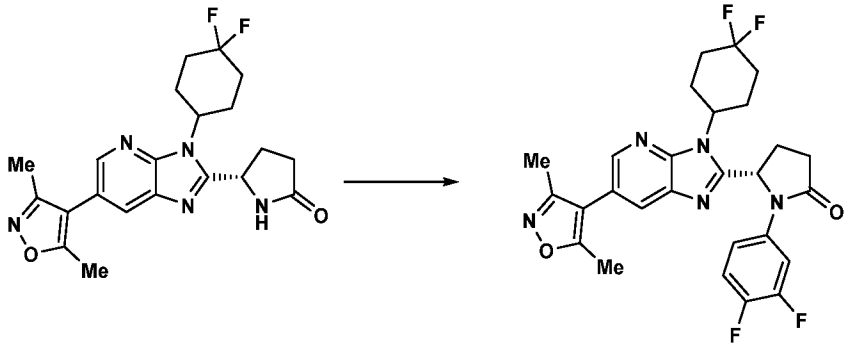


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (100 мг, 0.241 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (55.9 мг, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-хлор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (112 мг, 0.602 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и вобой (10 мл). Органическую фазу промывали

дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в результате чего получали (*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (33 мг, 24%) в виде коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.35 мин; m/z 556 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.34 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.6 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.09 (dd, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (dt, J = 23.5, 11.8 Гц, 2H), 2.83 – 2.50 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 8H), 1.95 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 1.68 (d, J = 12.4 Гц, 1H).

Пример 193: (*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он

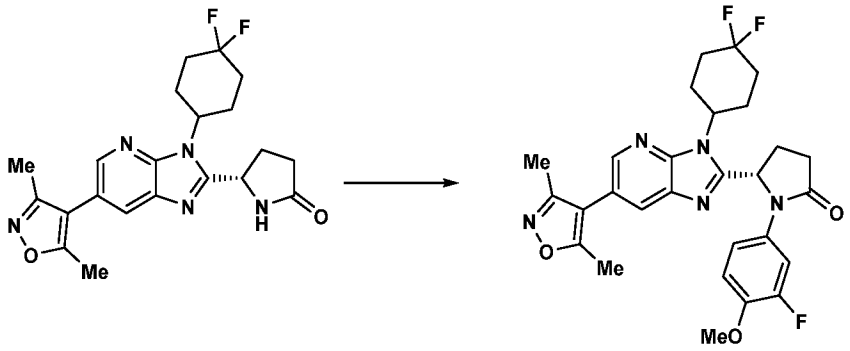
(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил) пирролидин-2-он



Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (100 мг, 0.241 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (55.9 мг, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (95 мг, 0.602 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение

18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 х 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в результате чего получали (*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-он (70 мг, 55%) в виде светло-розового твердого вещества; вр. уд. 2.39 мин; m/z 528 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.35 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.87 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.7 Гц, 1H), 7.39 (dt, J = 10.6, 9.2 Гц, 1H), 7.19 (dddd, J = 9.0, 3.9, 2.6, 1.5 Гц, 1H), 6.16 – 6.08 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.04 – 2.88 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, 5H), 1.98 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 1.89 (d, J = 12.4 Гц, 1H).

Пример 194: (*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он **(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил) пирролидин-2-он**

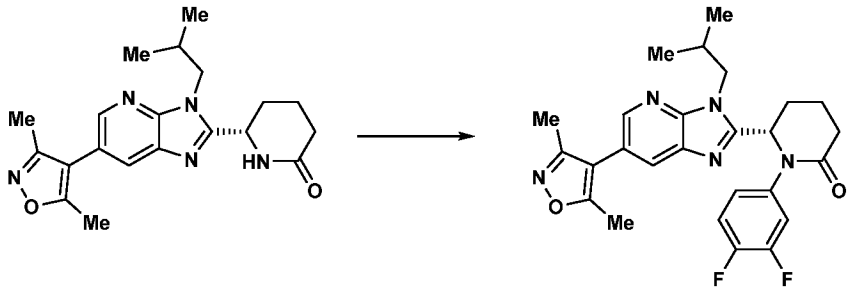


Во флакон для сцинтилляционного анализа, содержащий (S)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (100 мг, 0.241 ммоль) в пиридине (3 мл), добавляли CuTMEDA (55.9 мг, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 минут, затем добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту

(102 мг, 0.602 ммоль) и и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу промывали дополнительной порцией воды (2 x 10 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с эфиром, в результате чего получали (*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-он (38 мг, 29%) в виде коричневого твердого вещества; вр. уд. 2.28 мин; m/z 540 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.34 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.10 – 6.02 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.82 – 2.51 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 5H), 1.96 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 1.72 (d, J = 12.5 Гц, 1H).

Пример 196: (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

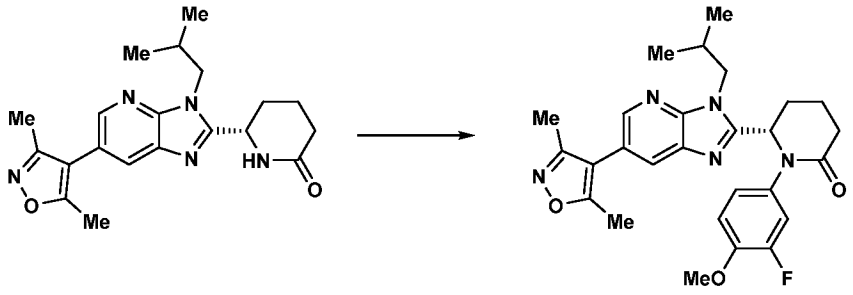


CuTMEDA (0.063 г, 0.136 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она (0.1 г, 0.272 ммоль) в пиридине (3.28 мл, 40.6 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (0.107 г, 0.680 ммоль), затем смесь нагревали до 40°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Реакционную смесь

охлаждали до к.т. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали зеленый остаток, который разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (3 x 10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он (45 мг, 33%), который выделяли в виде коричнево-розового твердого вещества; вр. уд. 2.17 мин; m/z 480 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.31 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 5.7, 2.9 Гц, 1H), 4.08 (dd, J = 14.1, 6.7 Гц, 1H), 3.85 (dd, J = 14.1, 8.8 Гц, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m+s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 0.50 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

Пример 197: (*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он

(*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он



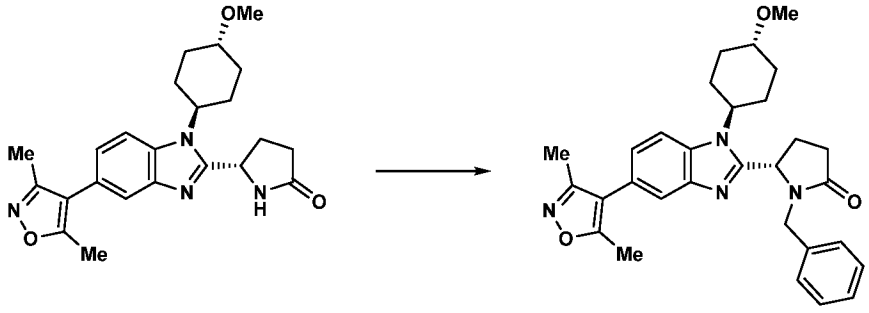
CuTMEDA (0.063 г, 0.136 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она (0.1 г, 0.272 ммоль) в пиридине (3.28 мл, 40.6 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 15 мин при 40°C. Добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновая кислота (0.116 г, 0.680 ммоль) добавляли, затем смесь

нагревали до 40°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали зелёный остаток, который разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (3 x 10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу фильтровали при помощи разделителя фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией (4 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ, градиентное элюирование), в результате чего получали (*S*)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-он (48 мг, 35%) выделяли в виде коричневого стеклообразного веществ; вр. уд. 2.02 мин; m/z 492 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 8.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 12.6, 2.3 Гц, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 5.6, 2.8 Гц, 1H), 4.05 (dd, J = 14.1, 6.7 Гц, 1H), 3.85 (dd, J = 14.1, 8.7 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 0.50 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

Общий путь синтеза F: Конвергентный подход к получению аналогов N-алкил-лактама

Пример 198: (*S*)-1-бензил-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он

(*S*)-1-бензил-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он



Раствор (S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (50 мг, 0.121 ммоль) в N,N-

диметилформамиде (1 мл) обрабатывали 1.0 М раствором NaHMDS в тетрагидрофуране (125 мкл, 0.125 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли раствор бензилбромида (21 мг, 0.123 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли, затем смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (6 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2 х 6 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (6 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные продукты очищали хроматографией на устройстве Companion (4г колонка, 0-50% ТГФ/ДХМ), затем растирали в смесе диэтиловый эфир:изогексан (1:1, 8 мл), в результате чего получали (*S*)-1-бензил-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-он (42 мг, 66%) в форме белого твердого вещества; . вр. уд. 1.97 мин; m/z 499 (M+H)+ (электрораспыление+); 1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ: 7.84 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 1.7, 0.6 Гц, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 7.9, 3.0 Гц, 1H), 4.99 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 4.26 (t, J = 12.3 Гц, 1H), 3.79 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.39 - 1.13 (m, 2H).

Пример 199: Биологический тест

Изучение связывания с EP300, CBP и BRD4 BD1 с помощью поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore)

Данные BIAcore по связыванию соединения с EP300 и BRD4 получали с использованием прибора T200 BIAcore при 4°C. Бромодомен EP300 (1046-1163), маркированный гистидином, бромодомен CBP (1081-1197), маркированный гистидином, и бромодомен 1 BRD4 (49-170), маркированный гистидином, фиксировали на чипе NTA с помощью комбинированного метода захвата и аминного присоединения. Группы NTA сначала хелатировали 30 мМ хлоридом

никеля, а затем активировали 0.2 М N-этил-N'-(диэтиламинопропил)-карбодиимидом (EDC) и 0.05 мкМ N-гидроксисукцимидом (NHS).

Бромодоменные белки, разведенные до 9.6 М в натрий-фосфатном буфере (PBS) с 0.05% Твин-20, вводили при 10 л/мин и ковалентно связывали. Инъекции этаноламина осуществляли, чтобы связать непрореагировавшие фрагменты на поверхности и удалить несвязанный белок. Типичная иммобилизация привела к связыванию ~ 2-4 кОЕ белка, иммобилизованного на поверхности.

Тестируемые соединения серийно разбавляли для получения растворов концентрации 1, 10, 100, 1000 и 10000 нМ в рабочем буфере (натрий-фосфатнsq буфер с 0.005% Tween-20, 0.1% ДМСО). Прогоны инъекцированных соединений с возрастающей концентрацией, перемеженных пробными пробами, состоящими из 5 повторных инъекций рабочего буфера осуществляли с использованием скорости потока 90 мкл/мин.

Сенсограммы анализировали с помощью BIAevaluation (GE Healthcare) с использованием модели взаимодействия 1:1 для получения значений ka и kd для описания кинетики связывания. Значения KD получали из соотношения kd и ka. Соединения анализировали дважды на поверхностях бромодоменов EP300, CBP и/или BRD4, в результате чего получали геометрические средние кинетических и аффинных параметров. Все испытанные соединения имели значения KD в диапазоне 0.5-10000 нМ. Например, в отношении EP300 и CBP соединения 70-140 имели значения KD в диапазоне 1-200 нМ.

Анализ жизнеспособности клеток

Клеточную линию 22Rv1 получали из ATCC (Великобритания) и культивировали в соответствии с рекомендациями поставщика. Активность исследуемых соединений по ингибированию роста клеток определяли с использованием набора для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, США).

Клетки 22Rv1 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глютамина, 1 мМ пирувата натрия и 100 единиц пенициллина - 100 мкг стрептомицина. Клетки инкубировали при 37°C во влажной атмосфере с 95% O_2 и 5% CO_2. 2000 клеток на лунку высевали в 96-

луночные черные планшеты с прозрачным дном, покрытые поли-D-лизином (PDL), в 50 мкл среды для роста. Через 48 ч среду удаляли и заменяли средой для роста, содержащей разбавленные тестируемые соединения. Разведения соединений проводили путём серийного разведения в половинном логарифмическом интервале исходных растворов с ДМСО до максимальной концентрации 10 мМ, всего 7 разведений. Аликвоту 1 мкл каждого разведения добавляли к 99 мкл среды для роста и 50 мкл добавляли в каждую лунку, содержащую клетки, обеспечивая концентрацию соединения, равную 100 мкМ, в точке максимальной концентрации (1% ДМСО). Клетки, обработанные 1% ДМСО, использвали в качестве контроля.

Клетки инкубировали в течение 72 ч при 37°C и жизнеспособность клеток определяли с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, объём реагента CellTiter-Glo®, равный объему среды для роста, добавляли в каждую лунку. Планшеты встряхивали в течение приблизительно 2 минут и инкубировали при комнатной температуре (22°C) в течение 10 минут. Сигнал люминесценции измеряли с использованием планшет-ридера Envision с временем накопления сигнала 1 секунда на лунку.

Все данные были нормализовали к среднему значению 6 контролей. Половинную максимальную ингибирующую концентрацию (IC50) рассчитывали из 4-параметрической логистической кривой соответствия данных с использованием программного обеспечения Dotmatics (Великобритания). Все испытанные соединения имели значения IC50 в диапазоне от 100 нМ до 100 мкМ, обычно от 100 нМ до 30 мкМ.

Анализы на основе клеток с большой вероятностью показывают некоторую изменчивость из-за сложности системы, и следует понимать, что результаты этих анализов могут варьироваться в зависимости от условий анализа. Некоторый уровень ингибирования роста клеток указывает на то, что соединение обладает некоторой ингибирующей активностью в указанных клетках, тогда как отсутствие ингибирования ниже самой высокой протестированной концентрации

не обязательно указывает на то, что соединение не обладает ингибирующей активностью в отношении указанных клеток.

Пример 200: Состав таблетки

Таблетки, каждую весом 0.15 г и содержащую 25 мг соединения согласно настоящему изобретению, изготавливают следующим образом.:

Состав на 10 000 таблеток

Соединение согласно настоящему изобретению (250 г)
Лактоза (800 г)
Кукурузный крахмал (415 г)
Тальк в виде порошка (30 г)
Стеарат магния (5 г)

Смешивают соединение согласно настоящему изобретению, лактозу и половину кукурузного крахмала. Эту смесь затем пропускают через сито размером 0.5 мм. Кукурузный крахмал (10 г) суспендируют в теплой воде (90 мл). Полученную пасту используют для гранулирования порошка. Гранулят сушат и измельчают на мелкие фрагменты на сите с размером ячеек 1.4 мм. Добавляют оставшееся количество крахмала, талька и стеарата магния, тщательно перемешивают и формируют таблетки.

Пример 201: Состав для инъекций

Соединение согласно настоящему изобретению	200 мг
0.1 М раствор соляной кислоты или	
0.1 М раствор гидроксида натрия	до достижения pH 4.0 - 7.0
Стерильная вода	до 10 мл

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в большей части воды (35-40°C) и доводят pH до 4.0-7.0 с помощью соляной кислоты или гидроксида натрия, в зависимости от ситуации. Затем партию доводят до указанного объёма водой и фильтруют через стерильный микропористый фильтр в стерильный флакон из янтарного стеклообразного веществ объемом 10 мл (тип 1) и герметично запечатывают стерильными пробками и крышками.

Пример 202: Внутримышечная инъекция

Соединение согласно настоящему изобретению	200 мг
Бензиловый спирт	0.10 г
Гликофурол 75	1.45 г
Вода для инъекций	до 3.00 мл

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в гликофуроле. Затем добавляют бензиловый спирт и растворяют, добавляют воду до 3 мл. Эту смесь затем фильтруют через стерильный микропористый фильтр и герметично закрывают в стерильные стеклянные флаконы объёмом 3 мл (тип 1).

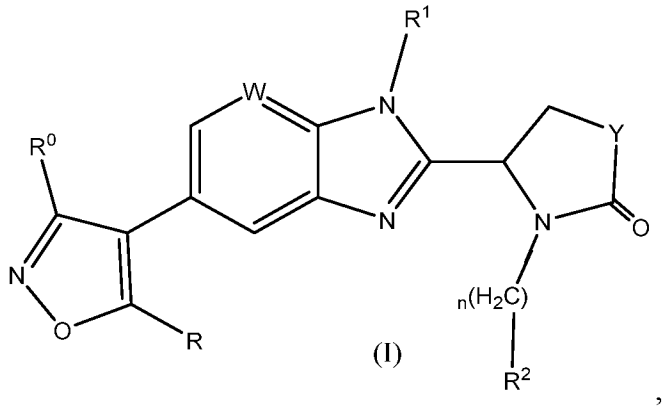
Пример 203: Состав сиропа

Соединение согласно настоящему изобретению	250 мг
Раствор сорбита	1.50 г
Глицерин	2.00 г
Бензоат натрия	0.005 г
Вкусоароматрическое вещество	0.0125 мл
Очищенная вода	до 5.00 мл

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют в смеси глицерина и большей части очищенной воды. Затем к раствору добавляют водный раствор бензоата натрия, после чего добавляют раствор сорбита и, наконец, вкусоароматрическое вещество. Доводят ко указанного объёма очищенной водой и хорошо перемешивают.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой арилимидазолилизоксазол Формулы (I):



(I)

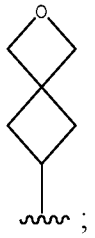
,

где:

каждый из R^0 и R, которые являются одинаковыми или разными, представляют собой H или C_1-C_6 алкил, который является незамещенным или содержит в качестве заместителей OH, -OC(O)R' или OR', где R' представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил;

W представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой группу, которая является незамещенной или замещенной и выбрана из C-связанного 4-6-членного гетероциклила; C_3-C_6 циклоалкила; C_1-C_6 алкила, который является незамещенным или замещен C_6-C_{10} арилом, 5-12-членным N-содержащим гетероарилом, C_3-C_6 циклоалкилом, OH, -OC(O)R' или OR', где R' соответствует приведенному выше определению; и спиро-группы следующей формулы



;

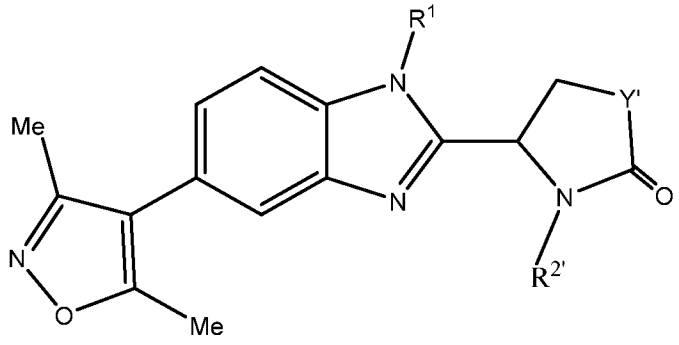
Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$;

n представляет собой 0 или 1;

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_6-C_{10} арила, 5-12-членного N-содержащего гетероарила, C_3-C_6 циклоалкила и C_5-C_6 циклоалкенила, причем эта группа является незамещенной или замещенной, и при этом C_6-C_{10} арил необязательно соединен с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что арилимидазолилизоксазол имеет следующую формулу (Ia):



(Ia),

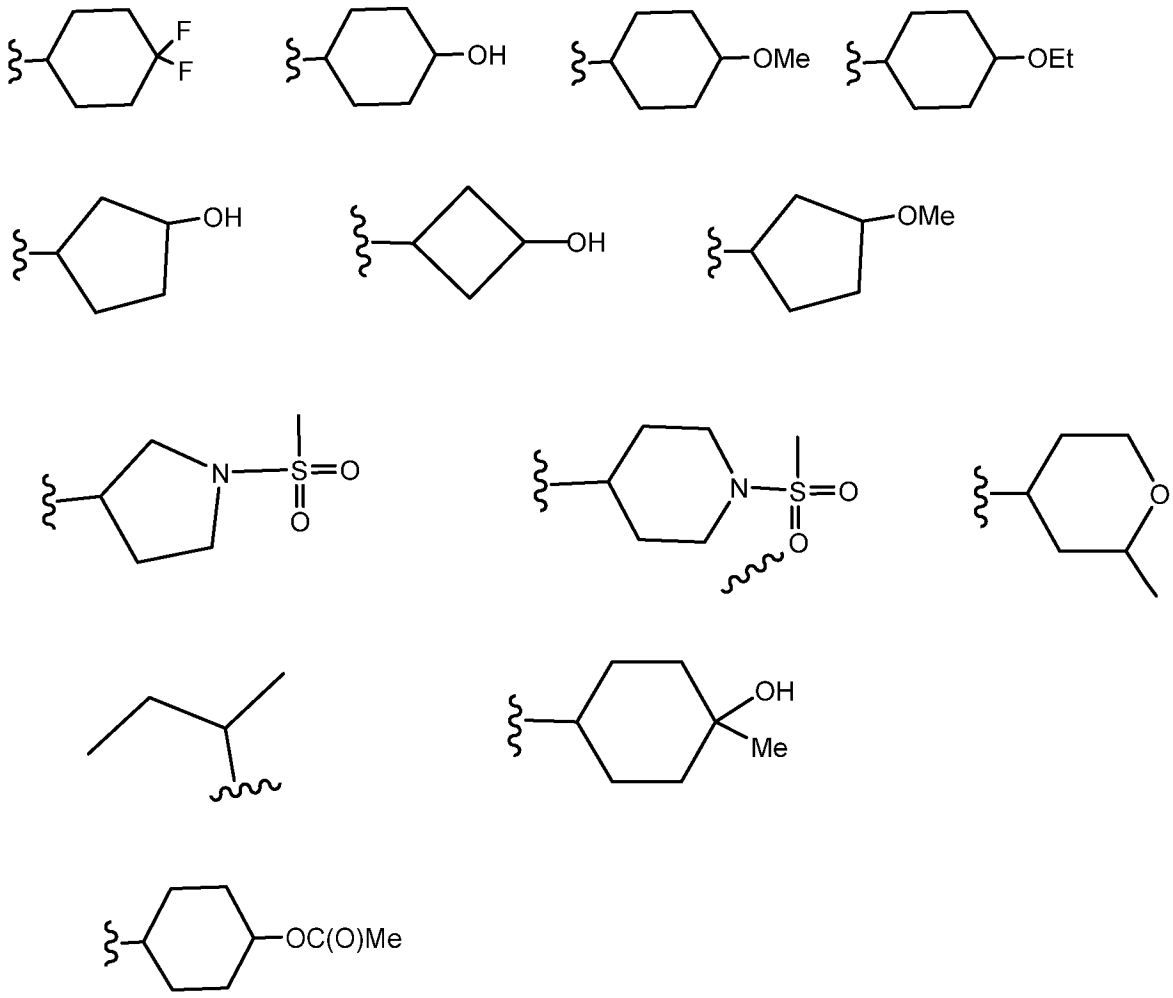
где

R^1 соответствует определению, данному в п. 1;

Y' представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; и

$R^{2'}$ представляет собой группу, выбранную из C_6-C_{10} арила, необязательно соединенного с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, и C_5-C_6 гетероарила, причем указанная группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной.

3. Соединение по п. 1 или 2, где R^1 выбран из из следующих структур:



4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой
S-энантиомер (по хиральному атому C в кольце пирролидин-2-она или пиперидин-2-она).

5. Соединение по п. 1, которое выбран из:

5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-она;

5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-она;

5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-она;

(R)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(4-пропоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1i-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-этокси-5-фторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(о-толил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)пирролидин-2-она;

3-((S)-2-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5-фторбензонитрил;

(*S*)-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(4,5-дифтор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(R)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-она;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(R)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(R)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,5-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,5-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((*1r*,*4S*)-4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(нафталин-1-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

трет-бутил(S)-3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил(*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-((R)-1-(циклопропилсульфонил) пирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил) пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензао[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,4*s*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*R*,3*R*)-3-гидроксициклопентил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;
(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетата;

(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклопентилацетата;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,3r)-3-метоксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,3r)-3-метоксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,3r)-3-метоксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(транс-(1r,3r)-3-этоксициклопентил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(5S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

5-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклобутилацетат;

(S)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-пропил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,3R)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-(циклопропилметил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропилацетат;

(S)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиазол-4-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-(3-аминоциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(*S*)-3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-N-пропилциклобутанкарбоксамида;

(S)-5-(1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-5-(1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (диастереоизомер 1);

(5*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она (диастереоизомер 2);

(R)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(*S*)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-(3,4-ди-фторфенил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-метоксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1s,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дихлорфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-5-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(1-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-5-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-фенилпиперидин-2-она;

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(1S,4r)-метил 4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоксилата;

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-пропилциклогексан карбоксамида;

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-оксопиперидин-2-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-метил-N-пропилциклогексанкарбоксамида;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2-она;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

(*S*)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он;

(S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(*S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-2-она;

(*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3,4-дифторфенил)пирролидин-2-она;

(*S*)-5-(3-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пирролидин-2-она;

(S)-6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-2-она;

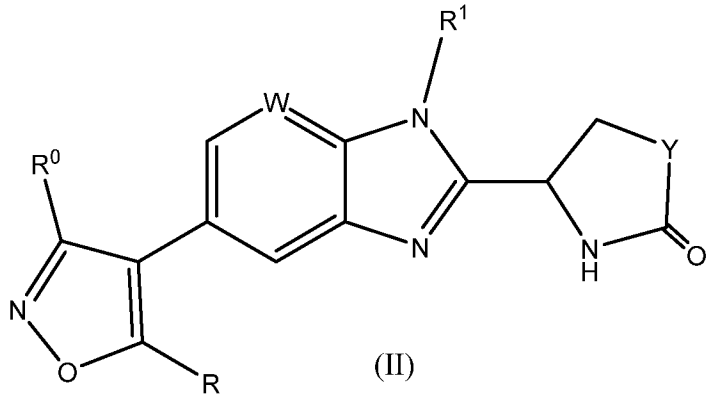
(S)-1-(3,4-дифторфенил)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она; и

(S)-6-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-изобутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперидин-2-она;

(*S*)-1-бензил-5-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)пирролидин-2-она

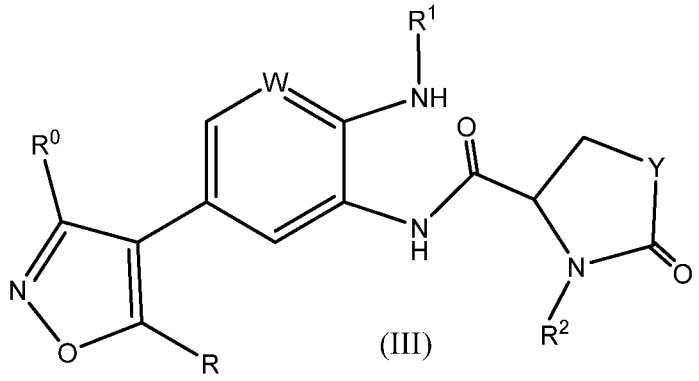
и их фармацевтически приемлемых солей.

6. Способ получения соединения по п. 1, включающий обработку соединения Формулы (II):



(II)

где каждый из R, R^0, R^1, W и Y соответствует определению в 1, бороновой кислотой Формулы R^2-$B(OH)_2$, где R^2 соответствует определению в 1, в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в водном растворе этанола; или обработку соединения Формулы (III):



(III)

где каждый из R, R^0, R^1, R^2, W и Y соответствует определению в п. 1, уксусной кислотой при 60 - 100°C или смесью HCl/1,4-диоксан 20 – 90%; или

обработку соединения Формулы (II), определенной выше, соединением Формулы R^2-CH_2Br, в которой R^2 соответствует определению в 1.

7. Способ по п. 6, который дополнительно содержит преобразование полученного арилимидазолилизоксазола Формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

8. Фармацевтическая композиция, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, и, в качестве активного ингредиента, соединение по любому из пп. 1 - 5.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 5 для применения в лечении человека или животного путем терапии.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 5 для применения в качестве модулятора актиности p300 и/или CBP.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 5 для применения в лечении рака.

12. Соединение для применения по п. 10, характеризующееся тем, что рак представляет собой рак, который экспрессирует андрогеновый рецептор (AR), опухоль, которая несет мутации, приводящие к потери функции, в CBP или p300, или рак, при котором имеет место активация функции CBP и/или p300.

13. Применение соединения по любому из пп. 1 - 5 в изготовлении лекарственного средства для применения в качестве модулятора активности p300 и/или CBP.

14. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этому пациенту соединения по любому из пп. 1 - 5.

15. Способ по п. 14, в котором указанное соединение вводят одновременно или последовательно с лучевой терапией; или вводят одновременно, последовательно или в форме комбинированного препарата с одним или большим числом других терапевтических агентов.

16. Продукт, содержащий

(i) соединение по любому из пп. 1 - 5; и

(ii) один или более других терапевтических агентов;

для раздельного, одновременного или последовательного введения в профилактическом или терапевтическом лечении рака.

17. Способ по п. 15 или продукт по п. 16 в котором указанный терапевтический агент или каждый из указанных терапевтических агентов выбрана из антагонистов андрогенового рецептора; ингибиторов CYP17A1 (17α-гидроксилазы/C17,20-лиазы); цитотоксических химиотерапевтических агентов; ингибиторов котрольных точек иммунитета; ингибиторов PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы); и ингибиторов CDK4/6 (циклин-зависимой киназы 4 и 6).